

Une nouvelle amine tampon
LE T. H. A. M.
CONSIDÉRATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES
ET THÉRAPEUTIQUES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 22 février 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Gilbert KRESS

Externe des Hôpitaux de Nancy
Attesté d'Etudes complémentaires de Pédiatrie et Puériculture

Né le 17 Janvier 1936, à Strasbourg

Examineurs de la Thèse :	{	MM. N. NEIMANN, Professeur	Président.
		LAMY, Professeur	Juges.
		BENICHOUX, Agrégé	
		LARCAN, Agrégé	

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1963

**Une nouvelle amine tampon
LE T.H.A.M.**

**CONSIDÉRATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES
ET THÉRAPEUTIQUES**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Une nouvelle amine tampon
LE T. H. A. M.
CONSIDÉRATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES
ET THÉRAPEUTIQUES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 22 février 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Gilbert KRESS

Externe des Hôpitaux de Nancy
Attesté d'Etudes complémentaires de Pédiatrie et Puériculture

Né le 17 Janvier 1936, à Strasbourg

Examineurs de la Thèse:	{	MM. N.NEIMANN, Professeur	Président.
		LAMY, Professeur	Juges.
		BENICHOUX, Agrégé	
		LARCAN, Agrégé	

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1963



Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. A. BEAU

Assesseur: M. J. ROUSSEL

Doyens Honoraires

MM. LUCIEN, MERKLEN, Jacques PARISOT et P. SIMONIN

Professeurs Honoraires

MM. JACQUES, JEANDELIZE, FRUHINSHOLZ, SANTENOISE, CHAILLET-BERT,
HAMANT, BINET, ABEL, MUTEL, FRANCK, MELNOTTE, VERMELIN.

PROFESSEURS

Anatomie	M. BEAU.
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN.
Chimie biologique	M. WOLFF.
Bactériologie et Parasitologie	M. HELLUY.
Clinique Chirurgicale A	M. CHALNOT.
Clinique Chirurgicale B	M. BODART.
Clinique Dermato-Syphiligraphique	M. BEUREY.
Clinique gynécologique	M. BERTRAND.
Clinique médicale A	M. MICHON P.
Clinique médicale B	M. KISSEL.
Clinique de Neurologie et Psychiatrie	M. ARNOULD G.
Clinique de Pédiatrie et Puériculture	M. NEIMANN.
Clinique obstétricale	M. HARTEMANN J.
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS.
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD.
Clinique Rhumatologique	M. LOUYOT.
Clinique Stomatologique	M. GOSSEREZ.
Clinique de Pneumo-ptisiologie	M. LAMY.
Clinique des Voies Urinaires	N...
Clinique de Neuro-chirurgie	M. LEPOIRE.
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL.
Embryologie	M. DOLLANDER.
Histologie	M. LEGAIT.
Hydrologie thérapeutique et climatologique ..	M. MERKLEN.
Hygiène et médecine sociale	M. SENAULT.
Médecine Légale	M. HEULLY.
Médecine du travail et réadaptation	M. PIERQUIN.
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD.
Pathologie médicale	M. HERBEUVAL.
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL.
Physique	M. BURG.
Stomatologie	M. HOUPERT.
Thérapeutique	M. FAIVRE.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Physiologie M. GRANDPIERRE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique M. RAUBER.
Obstétrique M. RICHON.
Ophtalmologie M. CORDIER.

AGREGES PERENNISES

Médecine M. HARTEMANN P.
Médecine M. DUREUX.
Médecine M. LARCAN.
Obstétrique M. RIBON

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS

Anatomie M. CAYOTTE.
Bactériologie M. de LAVERGNE.
Carcinologie M. CHARDOT.
Chimie M. PAYSANT.
Histologie M. GRIGNON.
Hygiène M. DEBRY.
Pathologie expérimentale M. LACOSTE.
Pharmacologie M. LAMARCHE.
Physique M. MARTIN J.
Physiologie M. BOULANGE.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chirurgie M. BENICHOUX.
Chirurgie M. SOMMELET.
Chirurgie M. MICHON J.
Chirurgie M. PREVOT.
Chirurgie M. GROSDIDIER.
Chirurgie M. VICHARD.
Médecine N...
Médecine M. SCHMITT J.
Médecine légale et Médecine du Travail M. PERNOT.
Neurologie et psychiatrie M. TRIDON.
Ophtalmologie M. ALGAN.
Oto-Rhino-Laryngologie M. WAYOFF.
Pédiatrie et Puériculture M. PIERSON M.
Pédiatrie et Puériculture M. MANCIAUX,

CHARGÉS DE COURS

Anatomie	M. PREVOT.
Cardiologie	M. FAIVRE.
Chirurgie et orthopédie infantiles	M. BEAU.
Gériatrie	M. HERBEUVAL.
Hématologie et transfusion sanguine	M. STREIFF.
Maladies infectieuses	M. GERBAUT.
Maladies mentales	M. HACQUARD.
Médecine expérimentale	M. SADOUL.
Ophthalmologie	M. CORDIER.
Pathologie obstétricale	M. HARTEMANN J.
Physiologie obstétricale	M. RICHON.
Psychiatrie infantile	M. TRIDON.
Psychologie	M. LAXENAIRE.
Séméiologie et propédeutique chirurgicales ..	M. ANDRÉ.

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie	M. ARNULF.
Chirurgie	M. ANDRÉ.

Secrétaire: M. SEUROT

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.

A notre Maître et Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR N. NEIMANN

Professeur de Clinique de Pédiatrie et de Puériculture

Nous sommes au contact de son enseignement depuis deux ans; nous apprécions toujours avec la même joie la clarté et la précision de son jugement médical et de ses conférences. Il nous a donné à maintes reprises l'exemple de son grand sens de l'humain et de la douceur nécessaire devant un nourrisson et un enfant. Qu'Il trouve là l'expression de notre profonde admiration et de notre désir d'utiliser au mieux les précieux conseils reçus.

A nos Juges,

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMY

Professeur de Pneumo-Phtysiologie

Nous avons fait la connaissance avec la pneumo-phtysiologie en tant qu'externe sous ses ordres. Il s'est toujours intéressé à notre travail qu'il a rendu encore plus agréable par l'atmosphère de sympathie et de bonne humeur qui existait dans son service.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et du souvenir que nous avons conservé de son enseignement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BENICHOUX

Agrégé de Chirurgie

Il nous a grand ouvert les portes de son Laboratoire; nous le remercions des nombreux conseils qu'il nous a donnés, de la sympathie qu'il a bien voulu nous accorder et de l'enthousiasme et du dynamisme avec lesquels il mène ses recherches. Il nous a appris également la valeur d'un raisonnement précis riche en exemples.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LARCAN

Agrégé de Médecine

Il nous a inspiré cette thèse; durant toute son élaboration, il nous a soutenu, nous permettant de ne pas perdre courage; il nous a toujours conseillé avec une chaude sympathie à laquelle nous sommes très sensible et reconnaissant. Sa culture médicale, son esprit de recherche permanent pour la progression des connaissances dans le domaine thérapeutique, ont été pour nous de merveilleux exemples.

Qu'il trouve là la certitude de notre profond dévouement et de notre joie d'avoir travaillé avec lui.

Au Professeur Paul MICHON

C'est dans son Service que nous avons pris contact avec la Médecine Générale. Nous y avons toujours retrouvé les exemples de sa connaissance clinique de l'homme et de la valeur de son enseignement scientifique.

Il devait être notre Président de thèse; nous lui dédions cette thèse en l'assurant de notre respectueuse reconnaissance.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux,

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEUREY

Nous avons trouvé en lui lors de notre passage en Dermatologie un Maître dynamique qui s'est toujours intéressé à la progression de nos études.

Qu'il trouve là l'assurance de notre sincère sympathie.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BODART

Nous avons été Externe dans son Service; nous lui sommes reconnaissant de nous avoir montré l'aspect attachant de la chirurgie, c'est-à-dire celui qui tient compte de l'entité humaine qu'est le malade.

Qu'il trouve là l'expression de notre respectueuse admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR HEULLY

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAIVRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ STREIFF

Nous avons toujours apprécié en lui la clarté didactique de ses conférences et de son sens clinique. Il nous a accueilli chaleureusement au centre de transfusion sanguine.

Qu'il soit assuré de toute notre reconnaissance.

AU PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERSON
AU PROFESSEUR AGRÉGÉ MANCIAUX
AU DOCTEUR LASCOMBES
AU DOCTEUR GENTIN
AU DOCTEUR DUCAS
AU DOCTEUR STEHLIN S.

Nous avons bénéficié de leurs connaissances dans le cadre de la Médecine Infantile. Nous les en remercions, de même que de l'atmosphère d'amitié qui règne dans ce Service.

AU PROFESSEUR AGRÉGÉ HURIET

En témoignage de toute mon amitié.

AU DOCTEUR JACQUES METZ

C'est lui qui nous a inspiré la vocation médicale.

En témoignage de notre respectueux souvenir.

AU DOCTEUR MONANGE

Nous avons parcouru avec lui toute la région de l'Est depuis trois ans; il est pour nous un ami dont nous avons toujours apprécié la gentillesse et la prévenance.

A mes amis Internes,

PIERRE GAUCHER

PAUL VERT

GILBERT THIBAUT

A tous mes amis de l'équipe mobile du Centre de transfusion.

A tous mes amis de l'Externat, de l'Internat, et de l'Hôpital.

A tous ceux et à toutes celles qui ont participé à la réalisation technique de cette thèse, notamment Mademoiselle Danièle MULLER.

Au Laboratoire Roger BELLON,

A Madame le Docteur HASCHER,

A Monsieur BILLANT, Pharmacien responsable.

Ils ont mis à notre disposition le matériel nécessaire pratique et théorique; nous les remercions de l'aide précieuse qu'ils ont bien voulu nous accorder pour la réalisation finale de cette thèse.

A mes deux Grand'Mères,

A la mémoire de mes deux Grands-Pères.

A MES PARENTS

C'est grâce à eux que j'ai pu effectuer mes études médicales. Ils m'auront toujours montré l'exemple du travail, de la simplicité, de la probité. Ces quelques mots seront toujours insuffisants pour traduire ma profonde reconnaissance, la profonde affection filiale que je porte à tous deux, et mon désir de les avoir près de moi longtemps encore.

A MA FEMME

Mon plus cher désir est de toujours former avec elle une équipe indissoluble dans la vie familiale et dans le travail, de toujours sentir sa présence à mes côtés quelles que soient les circonstances.

Qu'elle trouve dans cette thèse à laquelle elle a contribué également, la certitude de mon amour et de ma tendresse pour elle, avec mon désir de la voir mener à bien le nouvel espoir qu'elle porte en elle.

A ma fille, VALÉRIE,

qui a enrichi notre foyer de sa présence et qui en constitue le trésor.

A mes Beaux-Parents,

En témoignage de ma sincère affection et de ma reconnaissance pour leur bienveillante attention.

A toute ma Famille

A tous mes Amis.

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

INTRODUCTION

Le destin de certains produits suit parfois les mêmes caprices que celui de certains hommes. Voués apparemment, à leur naissance, à un rôle ingrat et très limité, ils voient tout à coup éclater autour d'eux ces barrières et sont portés vers les plus hautes et les plus nobles destinées.

Ce travail n'aurait aucune raison d'être si le rôle de l'amine tampon que nous allons étudier s'était borné au transport des poissons en Amérique. Les petites causes ont souvent de grands effets et, c'est à partir de cette utilisation, que le THAM a successivement intéressé les chimistes, les physiologistes et les médecins enfin.

Le champ d'action est vaste; le but de ce travail est de faire une revue générale des connaissances actuelles sur ce nouvel accepteur de protons, en insistant plus particulièrement sur son application clinique dans les différents domaines médicaux. Chaque compartiment de ce champ d'action pourrait, d'ailleurs, faire l'objet de mises au point séparées.

Nous allons tout d'abord faire en quelque sorte l'histoire du THAM, et énoncer ses principales propriétés. Ensuite, nous cernerons d'une manière plus précise la personnalité du THAM, en étudiant sa structure intime et sa toxicité.

Le THAM ayant ainsi dévoilé ses principales propriétés, nous l'introduisons dans le monde thérapeutique en envisageant successivement son rôle:

en diabétologie: rupture d'une insulino-résistance, traitement de l'acidocétose du coma diabétique;

en néphrologie: lutte contre les acidoses rénales et prévention des anuries accidentelles;

en toxicologie: traitement d'une intoxication barbiturique, salicylée, quinidique;

en pédiatrie: lutte contre l'acidose des états de déshydratation aiguë du nourrisson;

en réanimation médico-chirurgicale: où nous verrons successivement son emploi en chirurgie générale et en chirurgie cardio-vasculaire, son emploi dans la lutte contre l'acidose transfusionnelle, dans la conservation du sang, son rôle éventuel dans le choc endotoxinique, dans l'insuffisance respiratoire et, enfin, son emploi dans l'alcalose métabolique.

Un court chapitre sera consacré à la description d'une microméthode extrêmement rapide et précise concernant la mesure simultanée du pH, de la $p\text{CO}_2$, de la S.B., de la B.E (cfs note technique) tout en ne nécessitant qu'une quantité de sang vraiment minime, ce qui est un énorme avantage, surtout en pédiatrie.

CHAPITRE I

ETUDE EXPERIMENTALE DU THAM

A) HISTORIQUE.

B) PROPRIÉTÉS PHYSICOCIMIQUES.

- a) Biochimie.
- b) Distribution et excrétion.

C) TOXICITÉ DU THAM.

- a) Etude chez l'animal.
- b) Tolérance chez l'homme.

D) PHARMACOLOGIE; *effets physiologiques et physiopathologiques du THAM.*

I. *Effets du Tham sur l'équilibre acide-base.*

- a) L'expérience fondamentale de NAHAS.
- b) Avantage du THAM sur le bicarbonate.
- c) Autres effets expérimentaux: correction des acidoses métaboliques.
- d) Applications cliniques.

Résumé.

II. *Effets du THAM sur la fonction rénale.*

III. *Effets du THAM sur la balance électrolytique.*

- a) THAM, CHLORE et SODIUM
- b) THAM et POTASSIUM.

IV. *Effets du THAM sur la ventilation.*

- a) Etude expérimentale animale.
- b) Etude expérimentale humaine.

Résumé.

V. *Effets du THAM sur la glycémie.*

VI. *Action sympathosurrénalienne du THAM.*

- a) Rôle de l'acidose.
- b) Acidoses transfusionnelles, catécholamines et THAM.
- c) THAM et arrêt cardiaque.
- d) THAM et hypertension pulmonaire de l'hypercapnie.

Résumé.

VII. *Effets du THAM sur la pression du liquide céphalo-rachidien.*

VIII. *THAM et systèmes enzymatiques.*

IX. *Posologie.*

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

CHAPITRE I

Étude expérimentale du THAM

A) HISTORIQUE

a) L'importance du pH intra-cellulaire

La constance du milieu intérieur a été décrite, il y a plus de 100 ans, par CLAUDE BERNARD, comme une des conditions essentielles du maintien de la vie.

En 1929, CANNON inventa le terme « Homéostasie » pour décrire le même concept. Un des facteurs les plus importants de cette Homéostasie est la constance du pH sanguin, c'est-à-dire la constance de la concentration en ions H^+ au sein des différents liquides de l'organisme.

HENDERSON et BARCROFF ont montré que le pH du sang variait dans des limites très étroites, particulièrement sous l'influence d'une modification de la pression de CO_2 . HENDERSON et HASSELBACH ont eu le mérite d'indiquer un rapport quantitatif pour la mesure de l'équilibre acido-basique sanguin, fondé sur le système tampon: bicarbonate-acide carbonique. De nombreux travaux ont été consacrés depuis 30 ans à l'étude de cet équilibre acide-base: nous citerons ceux de Van SLYKE et SENDROY, SINGER et HASTINGS. A propos d'acides et de bases, il convient d'abandonner le schéma classique qui définissait comme base les cations Na^+ K^+ Ca^{++} Mg^{++} ou NH_4^+ et, comme acide, les anions Cl^- PO_4 H^- PO_4 H_2^- SO_4^- . L'anion bicarbonate $CO_3 H^-$ avait une position anormale puisqu'il représentait à la fois un radical acide et la réserve alcaline du sang. En accord avec les travaux de BRONSTEDT (1923) le processus essentiel des réactions acido-basiques est un transfert de protons ou ions hydrogène: ainsi, un acide est une substance qui peut donner un proton, une base, une substance qui peut accepter un proton et, cela, qu'il s'agisse d'un anion ou d'un cation,

Dans cette classification, les anions Cl^- et SO_4^- ne sont pas acides mais plutôt des bases faibles; les cations Na^+ et K^+ ne sont ni acides ni bases; le cation NH_4^+ est un acide faible et non pas une base; et au pH du sang l'anion bicarbonate est une base faible.

A ce point de vue, notre amine tampon se conduira comme un ACCEPTEUR, un PIÈGE à ions hydrogène.

Le concept de CLAUDE BERNARD régnait encore tout récemment sur un certain nombre de travaux: « Le milieu intérieur baigne tous les tissus et leurs éléments et diffuse à travers eux pour former l'ensemble des liquides intracellulaires. »

La conséquence de ce concept était l'assimilation de l'équilibre acido-basique du sang à celui de tout l'organisme et les termes d'acidose ou d'alcalose, mesurés uniquement sur le secteur sanguin, appliqués à définir l'état de tout un organisme.

Récemment, ROBIN a insisté sur la nécessité de réviser la conception de CLAUDE BERNARD: de nombreux faits expérimentaux montrent, en effet, que le pH intra-cellulaire est parfois indépendant du pH extra-cellulaire. Les différents compartiments du corps sont séparés, en effet, par des membranes semi-perméables qui limitent le passage des particules ionisées, telles que H^+ et $\text{CO}_3 \text{H}^-$ par exemple; et des mesures indirectes du pH intra-cellulaire ont montré que celui-ci était inférieur de 0,5 à 0,7 unité au pH du sang (WADDELL et BUTLER). De plus, en surcharge acide, le pH intra-cellulaire diminue environ 3 fois moins que le pH du sang et en surcharge bicarbonatée, il augmente environ 5 fois moins. Par conséquent, le pH sanguin ne peut être « l'indicateur » absolu du pH d'un autre secteur de l'organisme, d'autant que dans certains cas, il peut varier en sens opposé du pH intra-cellulaire. C'est ainsi que les études sur le pH du L.C.R. ont montré que ces variations pouvaient être au moins temporairement l'INVERSE de celles du sang. Cette disparité entre les pH suggère que pour certaines fonctions il est utile de considérer deux milieux

intérieurs, l'un extra, l'autre intra-cellulaire, ce dernier pouvant fort bien être le plus important puisque la production d'acide se fait normalement à l'INTÉRIEUR des cellules et que la plupart des troubles acido-basiques ont une origine intra-cellulaire, les milieux extra-cellulaires n'étant affectés que secondairement.

Nous reviendrons d'ailleurs sur cette notion de la primauté du secteur intra-cellulaire, et l'Ecole de Nancy a particulièrement insisté sur l'importance du désordre cellulaire, la distorsion plasmatique n'étant qu'un épiphénomène. En effet, comme le dit si bien LABADIE: « Lorsqu'on constate des anomalies dans la rue, l'important, le primum movens n'est-il point ce qui se passe à l'intérieur des maisons? » Ou bien, pour être plus bucolique, en automne, qui aurait l'idée de peindre les feuilles des arbres en vert pour les empêcher de tomber?

Quand un malade présente par exemple une anomalie de la R.A., ce qui compte, c'est la cause profonde qui a induit ce trouble périphérique.

L'Ecole de Nancy a ainsi renoncé à « peindre les arbres en vert », notamment en ce qui concerne le traitement du coma diabétique avec acidocétose (MICHON, LARCAN, VERT) où l'on constate que la thérapeutique de « restauration » cellulaire amène aisément, sans bicarbonate, la correction du déséquilibre plasmatique, déséquilibre qui est plutôt une adaptation du liquide E.C. à une physiopathologie nouvelle. D'ailleurs, le THAM est venu s'introduire dans cette technique mais il n'est pas un simple tampon périphérique, et a l'immense mérite d'agir au niveau de la cellule elle-même.

Ceci nous montre combien il serait souhaitable également de posséder une méthode de mesure du pH intra-cellulaire.

De telles constatations de ces variations du pH dans un même organisme sont très importantes car les enzymes qui régissent la plupart des réactions fondamentales de notre économie agissent à un pH optimum différent pour chaque enzyme et, de plus, ils sont très sensibles aux variations des concentrations ioniques.

b) La découverte du THAM

C'est au moment où se discutaient de telles conceptions que différents travaux menés aux U.S.A. ont conduit à l'emploi de nouveaux agents correcteurs du pH : les amines tampon.

Mac FARLAND utilisa, le premier, un accepteur d'ions hydrogène de nature organique : le 2 amino 2 hydroxy méthyl 1-3- propanediol, plus communément appelé TRIS ou THAM. Ce produit fut également utilisé dans le laboratoire de NAHAS, mêlé à du sang perfusant un cœur isolé, permettant ainsi de rester dans des conditions de neutralité ou de légère alcalinité.

Ces amines tampon ont d'abord été utilisées également comme agents acidimétriques standard en chimie analytique ; elles possèdent l'avantage de ne pas inhiber certains systèmes enzymatiques, ce qui les a fait utiliser comme agents de contrôle du pH dans les milieux de culture des cellules.

La découverte du THAM, en tant qu'entité chimique, est due aux premiers errements des chimistes et des biochimistes navrés de ne posséder qu'un petit nombre de systèmes tampon utilisables dans les étroites limites physiologiques de 6,5 à 7,5. On connaissait, certes, certains phénols, l'acide métaborique, l'acide barbiturique, les bicarbonates et phosphates, mais leur emploi était limité par un certain nombre d'écueils : les carbonates et les phosphates précipitent le calcium, les bicarbonates ont un des pK (6,1) les plus bas, l'acide barbiturique n'a qu'une faible solubilité et inhibe certains systèmes enzymatiques, les phénols et les borates sont trop réactifs dans un milieu physiologique.

Les bases nitrogénées furent alors étudiées, ainsi que leurs sels. KIRBY et NEUBERGER, MERTZ et OWEN suggérèrent l'emploi de l'imidazole, mais celle-ci n'était pas indifférente vis-à-vis des systèmes enzymatiques. Les éthanolamines, qui furent étudiées par PARDÉE et KREBS pour des mesures micrométriques, ne furent guère plus heureuses car elles subissent une auto-oxydation et sont

toxiques in vivo. C'est en 1946 que GOMORI parle de trois amines utilisables pour le contrôle du pH dans les limites de 6,5 à 9,7, c'étaient :

- la 2-4-6 triméthylpyridine (Collidine),
- la Trishydroxyméthylaminométhane ou 2 amino 2 hydroxyméthyl 1-3 propanediol,
- la 2-amino 2 méthyl- 1-3-propanediol.

C'est notre « TRIS » qui se montra supérieur à ses concurrents et, depuis, il a été abondamment utilisé in vitro et, surtout, mais plus récemment, in vivo. De nombreux noms de baptême furent donnés à ce composé ; dans les traités chimiques, nous trouvons la désignation suivante : 2 amino 2 hydroxyméthyl- 1-3-propanediol ; les chimistes anglais préfèrent celui de : 2 amino-2 hydroxyméthylpropane-1-3-diol. Le premier laboratoire commercial* a fabriqué le THAM, utilisa le terme de TRIS (hydroxyméthyl) aminométhane, qui répond à sa structure moléculaire. Autres noms pharmaceutiques : trométhane, tanatrol, trizma. Dans le chapitre des abréviations, nous noterons : TRIS, TRIS BUFFER, mais notre abréviation préférée sera celle de THAM car elle répond à une désignation chimique : TrisHydroxyméthylAminoMéthane.

B) PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES

a) Biochimie

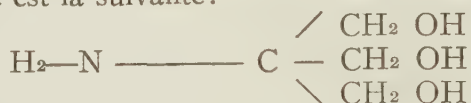
Le THAM est un alcool aminé ; ces alcools aminés dérivent de la réduction des alcools nitrés ; c'est HENRY qui, le premier, en 1895, décrivit la formation d'un alcool nitré. On retrouve le TRIS hydroxyméthylaminométhane mentionné, en 1897, par O. PILOTY et O. REUFF. 1897 ! Que de chemins parcourus depuis ! Mais il fallut attendre 1930 et la découverte de la phase gazeuse de l'acide nitrique avec les bases par HASS, HODGE et Van der BILT, pour

* Ce premier laboratoire est la « Commercial Solvents Corporation ». Le THAM, en France est fabriqué par les Laboratoires Roger BELLON.

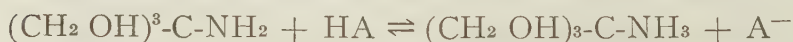
que la préparation commerciale des bases nitrées devienne possible. Signalons, à ce propos, qu'une étude de la chimie des bases nitrées a été faite par GABRIEL, en 1939; HASS et RILEY, en 1943; DEGERING, en 1945; LEVY et ROSE, en 1948.

Le THAM se présente comme une substance blanche, cristalline; son poids moléculaire est de 121,14. Elle est soluble dans l'eau, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'alcool et le chloroforme, à peu près insoluble dans l'éther.

Le THAM est une base faible, un accepteur de protons. Sa formule est la suivante:



en présence d'un acide, la réaction suivante se produit:



La réaction se fait de gauche à droite au fur et à mesure que la concentration d'acide augmente.

In vivo, la source principale d'ions H^+ est l'acide carbonique. La titration du CO_2 libre par le THAM est immédiate, et il n'est point nécessaire, comme l'avait suggéré BURK, d'accélérer la réaction par la présence d'anhydrase carbonique. Avantage incontestable, au contraire des autres amines, le THAM peut être préparé à un haut degré de pureté; il peut être utilisé pur ou sous la forme d'un sel hydroxychloré. Ses propriétés physicochimiques ont été largement étudiées par BATES, POSSUM et RIDDICK. Les solutions de THAM se conservent pendant 12 ans à la température ambiante, indéfiniment selon le laboratoire de fabrication. Laisse à l'air libre, il n'absorbe que très peu le CO_2 de l'air, ce qui ne diminue pas ses propriétés d'accepteur d'ions H^+ .

Cette stabilité du THAM l'a fait utiliser (comme agent de titration) au cours d'études sur les enzymes, les milieux bactériologiques, la nutrition des protozoaires, la culture

des tissus, les levures et la coagulation du sang. MAHLER aurait cependant constaté que le THAM peut intervenir dans certains systèmes enzymatiques mais, *in vivo*, de telles interréactions ne peuvent survenir qu'à l'intérieur des cellules. Cependant, en regard des fortes doses de THAM qui peuvent être administrées sans effet toxique, il semble bien que ces interréactions ne soient pas aussi importantes *in vivo* que celles que l'on était en droit d'attendre d'après les travaux de MAHLER.

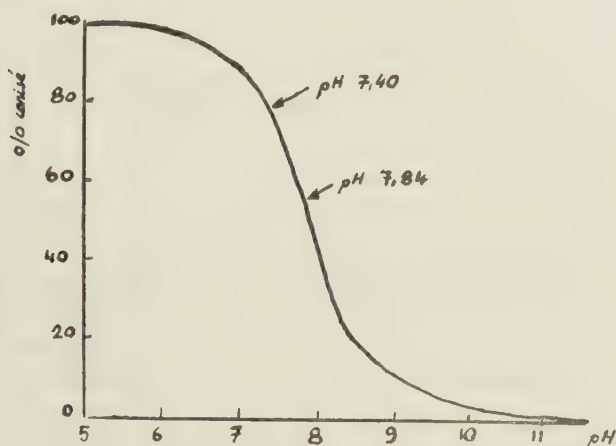


FIG. 1.

Ionisation du THAM en fonction du pH.

Le pH d'une solution aqueuse 0,1 M est de 10,4 à 20°; au pH de 7,40, donc celui du sang, le composé est ionisé à 70 %, donc 30 % ne sont pas ionisés (fig. 1). Cette dernière fraction se distribuerait à l'eau totale et pénétrerait, en outre, dans les cellules. Ces hypothèses ont été confirmées par les expériences de HOLMDAHL et NAHAS qui utilisent du THAM marqué au C 14; nous verrons plus en détails cette étude, mais disons dès à présent que le THAM marqué se distribue en 4 à 6 heures à 65 à 80 % de l'eau du corps; la pénétration dans les globules rouges commence une heure après l'injection et un état d'équilibre est atteint en 6 heures; le C 14 apparaît dans le L.C.R. en 30 à 60

minutes; l'étude des courbes obtenues permet de penser que le THAM tend à s'équilibrer dans un délai de 6 heures. La lenteur de pénétration dans les cellules serait due au fait que le THAM non ionisé est lié aux protéines plasmatiques; cette notion de l'affinité du THAM pour les protéines est extrêmement importante et nous la retrouverons à propos de l'étude de l'insulino-résistance: en effet, le THAM de par cette affinité, peut prendre la place d'une autre substance fixée, elle aussi, sur les protéines, et la libérer par conséquent.

b) Distribution et excrétion du THAM

1° Diffusion

LIGOU et NAHAS ont montré que le THAM diffusait dans un espace beaucoup plus important que le volume de l'espace extra-cellulaire, ce qui laisse supposer sa pénétration intra-cellulaire. Plusieurs auteurs se sont attachés à démontrer la diffusion du THAM dans les différents secteurs de l'organisme. LINN et ROBERTS perfusent un lapin pendant 5 heures avec 7 300 mg de THAM 0,3 M (3,6 %). On retrouve à la fin de la perfusion 3 540 mg de THAM dans les urines, ce qui laisse supposer que le reste, soit 3 760 mg a diffusé dans les différents compartiments hydriques de l'organisme (au total = 60 % du poids total, rappelons-le); la concentration du THAM a été chiffrée à 2,43 mg/ml dans cette eau, ce qui est en accord avec la concentration trouvée dans le sang de l'ordre de 2,58 mg/ml.

De même, CLARK perfuse en trois heures 300 mM de THAM à un chien de 14 kgs dont il a ligaturé les artères rénales. Au bout de 4 heures, la concentration de THAM dans le sang est de 34 mEq/l, ce qui coïncide sensiblement avec la concentration valable pour l'eau totale de l'ordre de 35,7 mEq/l.

Comme nous l'avions déjà cité plus haut, HOLMDAHL et NAHAS étudient la diffusion du THAM avec de l'inuline et du THAM marqué au C 14; ceci sur des chiens et de

chats néphrectomisés. Le sang artériel est maintenu à un pH de 7,40, ce qui permet à 30 % de THAM de n'être pas ionisé. On ne détecte pas de C 14 dans l'air expiré. Au bout de 15 minutes, le volume de l'espace marqué au C 14 était supérieur à celui de l'inuline. Au bout de 4 à 6 heures, la radioactivité du plasma abordait un plateau, témoin d'un état d'équilibre dans la diffusion du produit. En supposant que le catabolisme du THAM soit minime, et que sa diffusion soit uniforme, on a pu déduire que le THAM marqué se distribuait dans un volume égal à 55 % (plus ou moins 9 % du poids du corps), ce qui correspond sensiblement au pourcentage pondéral de l'eau totale (60 %). D'autre part, les concentrations trouvées dans le L.C.R. et dans les hématies prouvent que la diffusion du THAM n'atteint pas tous les secteurs dans le même temps. Ainsi, au bout de 6 heures, le taux de C 14 dans le L.C.R. n'était qu'à 7 à 15 % de celui du plasma; ce n'est qu'au bout d'1/2 heure à 1 heure que le C 14 était retrouvé dans les hématies; l'équilibre entre le plasma et les hématies était atteint en 5 heures environ.

2° *Elimination*

L'élimination rénale du THAM a été étudiée notamment par NAHAS et BROWN; ce dernier injecte du THAM en perfusion intra-veineuse à de jeunes sujets en bonne santé; la durée de la perfusion est de 30 à 60 minutes; au bout d'une heure, on retrouve 20 % du THAM dans les urines, 60 % au bout de 24 heures et plus de 78 % en 72 heures.

LINN et ROBERTS perfusent pendant 5 heures un lapin avec du THAM 0,3 M puis avec du sérum salé pendant 2 heures. 48,5% de THAM furent retrouvés dans les urines au bout des 5 heures et 66 % après 6 heures 3/4. Variante expérimentale: ils perfusent 80 mg/kg de THAM à des lapins mais un THAM dont le pH a été ramené à 5,5 par adjonction de ClH; de la sorte, le sang ne vira pas vers l'alcalose et 77 % du THAM furent éliminés par les urines au bout de 7 heures, ce qui indique clairement que l'excrétion du THAM est plus rapide lorsqu'il se trouve

sous sa forme ionisée. Ces faits montrent que l'excrétion rénale du THAM n'est pas seulement fonction de sa concentration plasmatique, mais également de la concentration de sa fraction ionisée; ainsi, il sera plus rapidement éliminé lorsqu'il sera utilisé pour combattre une acidose (la fonction rénale étant normale). Cette rapidité d'excrétion permet de penser que, seule, une petite quantité de THAM peut pénétrer dans les cellules pour y exercer un effet tampon.

3° Etude par le C 14

RÉVEILLAUD a particulièrement étudié (1962) la répartition du THAM marqué au C 14 (sur les 3 carbones méthylés) dans l'organisme, ainsi que le volume de distribution et le devenir de ce THAM.

Ses conclusions sont identiques. Il insiste plus particulièrement sur certaines propriétés:

a) le retard d'équilibration entre les différents compartiments corporels serait dû à l'absorption du produit sur les protéines. Une partie du THAM est *liée* aux protéines et ne peut être récupérée qu'après filtration. Nous verrons l'utilisation de cette propriété dans le traitement des insulino-résistances;

b) le volume de distribution du THAM est plus grand que l'espace extra-cellulaire quinze minutes après le début de la perfusion et se rapproche du volume de l'eau totale du corps cinq heures après. Donc, le *THAM pénètre dans la cellule*: cette pénétration a de grandes incidences thérapeutiques;

c) le THAM est un diurétique osmotique mais a également une action directe sur la cellule tubulaire.

C) TOXICITE DU THAM

a) Etude chez l'animal

Celle-ci a été soigneusement étudiée par ROBERTS et LINN, aux U.S.A., par les laboratoires du Professeur

GIROUX (Montpellier) en France. La toxicité aiguë a été étudiée per os, en injection SC, en injection IV :

1° Toxicité aiguë

Per os : des doses de 1 à 3 g/kg en solution à 20 % n'entraînent aucun phénomène toxique apparent chez le rat.

Par voie intra-veineuse : l'injection (dans les veines de la queue d'un lot de 10 souris) de 100, 200, 400 et 500 mg/kg en solution à 1 % est bien tolérée. Chez le lapin, l'injection (dans la *veine marginale* de l'oreille) de 0,25 g/kg et de 0,50 g/kg d'une solution à 5 % n'entraîne que de légères variations du rythme et de l'amplitude respiratoire.

2° La *DL 50* a également été déterminée per os et en IV.

Per os : le THAM est administré en solutions à 10 % ; les résultats obtenus sont mentionnés sur la fig. 2 ; ce qui

Doses/kg	% de mortalité
—	—
1 gr	0
2 gr	0
3 gr	0
5 gr	0
6 gr	40
7 gr	100

Toxicité du THAM chez la souris (per os)

FIG. 2.

Doses/kg	% de mortalité
—	—
200 mg	0
400 mg	0
500 mg	0
600 mg	30
700 mg	60

Voie IV

FIG. 3.

conduit à une DL 50 de 6,10 g/kg; on constate que les souris, avant de mourir, présentent une diurèse marquée et des efforts respiratoires.

Par voie IV: le THAM est administré à des souris, en solution à 1 % et 4 %; les résultats sont mentionnés sur la fig. 3; pour la solution à 1 % ce n'est qu'à partir de 600 mg/kg que les animaux présentent des troubles et meurent *en apnée*. La DL 50 se révèle de l'ordre de 1,25 g/kg.

3° *La toxicité chronique* a été étudiée toujours expérimentalement sur de jeunes rats qui reçoivent un régime contenant une certaine quantité de THAM. En comparaison, on constate que la courbe de croissance des jeunes rats, soumis à un régime contenant du THAM, est sensiblement la même que celle d'un groupe témoin recevant un régime identique mais sans THAM.

4° *THAM et constituants sanguins*

Le THAM, étant un produit destiné essentiellement à la voie intra-veineuse, il est fondamental d'étudier sa toxicité éventuelle sur le milieu sanguin. On a pu constater qu'une solution 0,3 M de THAM ne provoque pas l'hémolyse des hématies de lapin. OMACHI étudie le comportement des hématies humaines en suspension dans les solutions de THAM à 300 mosm. Il n'y a aucune hémolyse au bout de 3 heures mais, le lendemain, celle-ci est observée dans les solutions de THAM à pH 7,8 et 7,4 et non dans celles à pH 7 et 6,6. Pour avoir une idée plus évidente de la non toxicité du THAM, si l'on remplace la solution de THAM par une solution isomolaire de 2-4-6-triméthylpyridine (le P M est identique) et à un pH de 7,4, l'hémolyse se produit au bout de 23 sec. Le résultat de cette expérience indique également le retard à la pénétration du THAM dans les cellules. Une légère hémolyse a cependant été notée par JORGENSEN et ASTRUP: ils utilisaient une solution de THAM 0,3 M titrée à un pH de 7,40 par addition d'acide chlorhydrique intimement brassé avec 10 volumes de sang humain; ce THAM

titré est en effet hypertonique par rapport au sang. ROBERTS et LINN (qui ont spécialement étudié la toxicité du THAM) constatent, après perfusion de THAM 0,3 M chez le lapin, une nécrose localisée au point de perfusion (veine marginale de l'oreille). Quant aux animaux qui ont reçu une dose léthale de THAM, c'est une nécrose sévère qu'ils présentent à ce point. De nombreux auteurs ont également constaté un spasme des petites veines; nous avons fait une même constatation en Médecine Infantile. La raison exacte de la toxicité locale du THAM peut être facilement démontrée en utilisant une solution titrée à pH 7,40: on ne note pas d'irritation locale; ceci indique que l'alcalinité du THAM utilisé en clinique (pH 10,2) en est la principale cause. Le THAM étant utilisé par voie veineuse, cette causticité nécessite des précautions perfusionnelles et une surveillance attentive de celles-ci.

ROBERTS, LIN et RICHARDS évaluent la dose toxique extrême à 50 à 80 ml/kg et cette toxicité dépend, en outre, de la vitesse d'administration.

b) Tolérance chez l'homme

La *tolérance humaine* a été également explorée; BERMAN et ses coll. ont démontré que l'administration de 3 à 5 mM/kg, pendant 30 à 60 mn, n'a entraîné aucun trouble chez 10 volontaires, tous en bonne santé, mis à part (et ce fait est à noter) une chute de la ventilation accompagnée d'une rétention de CO₂ et d'une baisse de la saturation en oxygène; nous reparlerons d'ailleurs ultérieurement de ces manifestations d'hypoventilation qui demandent à être surveillées soigneusement si l'on veut éviter de graves mécomptes thérapeutiques. BROWN et coll., donnant des doses équivalentes à trois jeunes sujets sains, obtiennent les mêmes résultats. Des incidents beaucoup plus sévères furent observés après administration de 8,8 mM/kg pendant 60 minutes: une hypoglycémie sévère mais transitoire se produisit ainsi que des nausées, des vomissements, une dyspnée et une hypotension qui, elle, persista pendant 24 heures. Un

coma par intoxication barbiturique fut traité par l'administration d'une dose de 8 à 10 mM/kg pendant une période de 12 heures; en plus du THAM, le malade reçut des électrolytes et des solutions glucosées. BALAGOT qui rapporte ce cas ne signale aucun effet secondaire, mis à part un spasme veineux local; la ventilation assistée ne fut pas même nécessaire.

Le problème de l'accumulation du composé dans l'organisme a été soulevé: bien que le THAM soit excrété très rapidement dans les urines et ce, pendant plusieurs jours encore, il peut s'accumuler si de hautes doses sont renouvelées fréquemment. On n'a pu encore déterminer jusqu'à présent la dose stockée dangereuse.

Au terme de cette étude, nous pouvons dégager les points suivants:

1° Le THAM est un produit peu toxique.

2° Si la tolérance générale est excellente, il faut prendre des précautions, *localement* (causticité du produit); la *voie sous-cutanée* est à proscrire, la voie intra-veineuse doit être strictement intra-veineuse.

Ayant successivement passé en revue la constitution du THAM, ses propriétés physicochimiques, sa diffusion et son excrétion, sa toxicité, nous allons mettre à l'épreuve expérimentale les propriétés physiologiques de ce produit; de très importants travaux y furent consacrés et toute une séance de l'Académie des Sciences de New York fut consacrée au THAM (1961). L'expérimentation physiologique est donc relativement bien connue, seule l'application clinique est beaucoup plus récente. Mais, malgré cette jeunesse encore balbutiante, un bel avenir semble promis au THAM. Le laboratoire de chirurgie expérimentale de Nancy (Professeur BÉNICHOUX) s'est également particulièrement intéressé au THAM dans les applications chirurgicales, notamment dans la chirurgie cardio-vasculaire; un colloque de chirurgie expérimentale (23-24 septembre 1961) organisé

par ce même laboratoire, consacra une large part de ses travaux au THAM.

Nous voyons donc le vaste champ d'action réservé au THAM; pour donner une idée « large » de son utilisation, nous pouvons dire qu'elle va de la conservation du sang en solution ACD au problème de la respiration dans l'atmosphère confinée des sous-marins atomiques. Il semble donc logique d'étudier plus en détails les propriétés *physiologiques et physiopathologiques* du THAM avant d'envisager ses applications thérapeutiques.

D) PHARMACOLOGIE EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES DU THAM

I. — EFFETS DU THAM SUR L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE

a) L'expérience fondamentale de Nahas

Mac FARLAND et NORRIS, ayant constaté les effets bénéfiques du THAM sur le transport, dans de bonnes conditions de pH notamment, des poissons vivants, NAHAS utilise le THAM in vivo dans un protocole expérimental désormais classique: celui de l'apnée en milieu d'oxygène (fig. 4).

Les chiens sont anesthésiés par une injection intraveineuse de penthotal (25 mg/kg) après avoir reçu 0,2 mg de sulfate d'atropine intra-musculaire. Le larynx est anesthésié puis un tube endotrachéal est mis en place, maintenu au-dessus de la caréna. Le tube est connecté à un ventilateur électronique à pression positive, assurant un rythme de 16 à 18 respirations par minute et alimenté par de l'oxygène pur. La relaxation musculaire est obtenue par les injections intra-veineuses de succinyl choline. Des cathétères sont mis en place dans l'artère et la veine fémorale pour mesurer la pression artérielle et permettre l'injection du THAM.

Une ponction sous-occipitale est habituellement pratiquée pour mesurer la pression du liquide céphalo-rachidien. Un tracé ECG continu est enregistré. Après une heure de ventilation en oxygène pur qui assure la dénitrogénéation de l'animal, le ventilateur est arrêté; la trachée est mise en communication par un tube en T avec un spiromètre contenant 100 % d'oxygène; la consommation d'oxygène s'inscrit de façon continue sur le spiromètre. L'apnée est main-

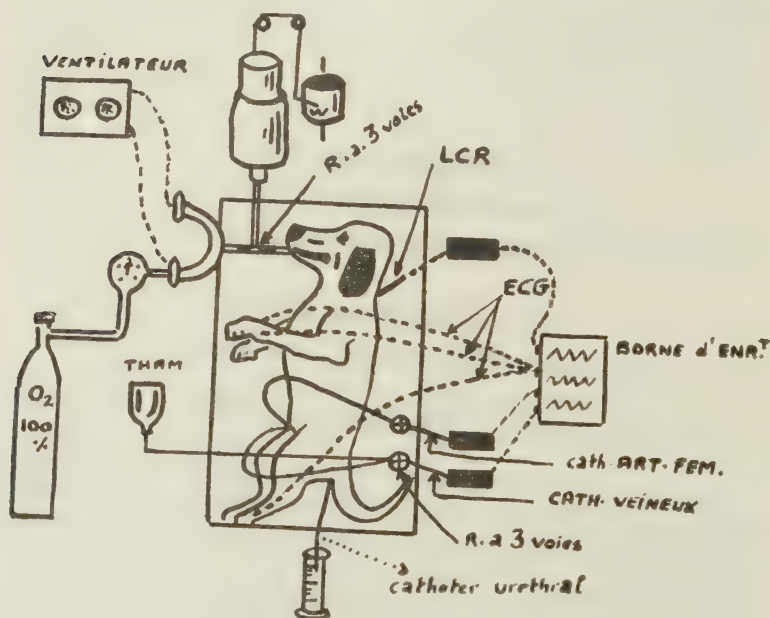


FIG. 4.

Schéma de l'apnée en milieu O_2

(NAHAS.)

tenue pendant 1 heure. L'oxygénation du sang est ainsi maintenue par simple diffusion, tandis que le CO_2 s'accumule. En fin d'apnée, la ventilation mécanique est à nouveau mise en œuvre jusqu'à ce que l'animal respire spontanément. Des échantillons de sang artériel sont prélevés immédiatement avant l'apnée, toutes les 15 et 20 minutes pendant

l'apnée, à la reprise de la respiration spontanée; les mesures suivantes sont pratiquées: pH, CO₂ total, CO₂ plasmatique, Pa CO₂, CO₃⁻ H, saturation en oxygène, hématocrite, catécholamines, K⁺, Na⁺, Cl⁻. La diurèse est mesurée; des échantillons sont prélevés pour déterminer le pH, CO₂ total, Cl⁻, Na⁺, K⁺ et THAM.

Dans de telles conditions, *sans injection de THAM*, 40 % des chiens meurent dans l'heure d'apnée et la réapparition d'une respiration spontanée, chez les survivants, nécessite au moins 1 heure de ventilation assistée pure. Les modifications constatées après 1 heure d'apnée oxygénée sont les suivantes:

Une chute de 50 % de la saturation d'oxygène artérielle.

Une accumulation de CO₂ traduite par:

l'élévation de la pCO₂ artérielle à 350 mm Hg,
l'élévation du CO₂ plasmatique total à 41,4 mM/l,
l'élévation du CO₃ H⁻ plasmatique à 31 mM/l,
une chute du pH artériel à 6,50,

un effondrement du rapport $\frac{\text{CO}_3 \text{ H}^-}{\text{CO}_3 \text{ H}_2}$ à 3 (normal 20).

Une augmentation du potassium sérique à 6,8 mEq/l.

Une pression du liquide céphalo-rachidien double de la normale.

Des modifications circulatoires traduites par:

une bradycardie,
une augmentation de la tension artérielle moyenne,
une anurie (par ischiémie),
une élévation des catécholamines plasmatiques.

Quand le pH artériel s'abaisse en dessous de 6,90, l'effet dépresseur de l'acidose est dominant et, en dépit des taux

très élevés des catécholamines plasmatiques, un collapsus cardio-vasculaire se produit.

Mais si on injecte (NAHAS) une solution 0,3 M de THAM, dans une solution saline à 3/1 000 à la dose de 1,1 ml/kg et par mn, on constate l'effet suivant: après une heure d'apnée, le pH artériel reste normal avec une $p\text{CO}_2$ de 100 mm de mercure environ; la saturation artérielle en oxygène est de 100 %, le CO_2 plasmatique est à 53,2 mM/l, les bicarbonates plasmatiques sont à 50,6 mM/l. La pression artérielle et celle du liquide céphalo-rachidien ne varient que très légèrement. Les catécholamines restent normales ainsi que le potassium. Il n'y a pas d'anurie et, 20 mn après le début de l'apnée, la quantité d'urine éliminée est égale à la quantité du liquide injecté. Le pH urinaire est voisin de 7,50; 18 à 20 % du CO_2 total produit pendant l'apnée sont retrouvés dans ces urines.

Tous les animaux ont survécu, prouvant ainsi que le chien peut tolérer une concentration de CO_2 plasmatique double de la normale si ces deux fractions $\text{CO}_3 \text{H}^-$ et $\text{CO}_3 \text{H}_2$ sont en proportion convenable pour maintenir la neutralité (pH 7,40). En présence d'un pH normal et d'une $p\text{CO}_2$ élevée, il n'y a pas de stimulation sympatho-surrénale mesurable et, ni la circulation, ni la tension artérielle ne sont modifiées.

Cette expérience a été confirmée ultérieurement par MILLER et MANFREDI; de plus, on a remarqué que l'élimination urinaire des électrolytes *était augmentée*; le THAM entrerait dans les cellules où il tamponne les ions H^+ ; c'est cet effet au niveau des cellules tubulaires rénales qui explique le blocage des échanges H^+ , Na^+ ; il en résulte une augmentation considérable de l'*élimination du potassium* (jusqu'à 90 % du potassium filtré apparaissent dans les urines); *le THAM produit ainsi une alcalinisation des urines*; et c'est pourquoi, nous le verrons, il apparut intéressant de l'utiliser dans le traitement des intoxications salicylées aiguës, l'alcalinisation des urines augmentant l'excrétion des acides faibles.

RESUME DE L'EXPERIENCE DE NAHAS

Sans THAM

Avec THAM

Pa CO ₂ augmente (350 mmHg)	PA CO ₂ : 100 mmHg
CO ₂ plasmatique total augmente (41,4 mM/l)	53,2 mM/l
CO ₃ H ⁻ plasmatique augmente (31 mM/l)	50,6 mM/l
pH artériel diminue (6,50)	normal
CO ₃ H ⁻ diminue (3)	rapport conservé
CO ₃ H ₂	
Pression LCR augmente	normale
T. A. augmente	normale
Catécholamines augmentées	normales
Anurie	diurèse <i>alcaline</i>

b) **Avantage du THAM sur le bicarbonate**

Dans une autre expérience, pour bien montrer la différence entre THAM et bicarbonate, NAHAS perfuse des chiens toujours en apnée oxygénée, mais avec des bicarbonates; quoique le pH artériel demeure normal, de graves troubles cardio-vasculaires se produisent; par conséquent, *la simple neutralisation du CO₂ sanguin* ne suffit pas à prévenir les effets fâcheux de l'accumulation du CO₂. Des mesures précises, effectuées avec du THAM marqué pendant la phase apnéique, indiquent qu'au bout d'une heure le THAM se répartit dans un volume égal à 27 à 39 % de celui du poids total, ce qui constitue un volume de diffusion plus important que le secteur extra-cellulaire défini classiquement par l'inuline.

Il est probable, par conséquent, que le THAM agit comme un accepteur de protons à l'intérieur des cellules et neutralise le CO₂ intra-cellulaire. Cette hypothèse a été confir-

mée par ROBIN qui utilise le 5-5-diméthyl 2-4 oxazolinedione (DMO) comme technique de mesure du pH intracellulaire; cet auteur conclut que le THAM exerce *une action tampon intra-cellulaire*. En effet, après une heure de perfusion de THAM (150 mM) à des chiens, le pH intracellulaire passe de 7,08 à 7,27. Les différences entre pH intra-cellulaire et extra-cellulaire sont dues à la moindre capacité tampon des tissus. A un pH de 7,40 le THAM est ionisé à 70 % et 1,3 mole sont nécessaires pour neutraliser une mole de CO₂ sanguin; alors que dans le milieu intracellulaire à un pH de 6,9 et avec 90 % de THAM dans sa forme ionisée seule 1,1 mole sont nécessaires. FENN émet l'hypothèse suivante: « Si le THAM non ionisé est distribué de façon égale dans toute l'eau de l'organisme, les cellules seraient sur-neutralisées et, une fraction anormalement grande de CO₂, absorbée par tout le corps, se trouverait dans les cellules. » Il en résulte qu'*une sortie de potassium* hors des cellules doit se produire à l'occasion du tamponnement intra-cellulaire par le THAM. Ce phénomène semble se produire lorsque des cas d'acidose sévères sont rapidement et massivement corrigés par le THAM.

**c) Autres effets expérimentaux :
correction des acidoses métaboliques**

Le THAM n'est pas uniquement efficace dans l'acidose respiratoire, mais dans l'acidose métabolique produite par l'*accumulation de radicaux-acides*. LIGOU et NAHAS, pour démontrer cette efficacité réalisent une acidose additionnelle par injection intra-veineuse d'acide lactique; dans ce cas, les troubles obtenus sont voisins de ceux énumérés dans l'acidose respiratoire; quand l'acidose devient trop sévère, *un collapsus cardio-vasculaire avec arrêt cardiaque* se produit. L'injection de THAM, au début de l'expérience, prévient la chute du pH artériel, augmente le pouvoir de combinaison du CO₂ plasmatique, maintient la tension artérielle et les catécholamines à un niveau normal. *L'injection de THAM faite au moment du collapsus et de l'arrêt car-*

diague avec massage cardiaque à thorax ouvert, ramène en 5 minutes le pH artériel de 6,50 à 7,25 en même temps que réapparaît une activité cardiaque spontanée. 5 minutes plus tard, c'est-à-dire 10 minutes après l'arrêt cardiaque, le pH artériel est normal et le cœur bat sur un rythme sinusal. PEIRCE utilise également du THAM pour corriger une acidose mixte sévère chez des chiens maintenus en arrêt cardiaque; BÉNICHOUX et coll. en firent de même pour corriger (avec succès) une acidose produite par l'occlusion temporaire de la veine cave inférieure dans sa traversée thoracique. Nous reviendrons d'ailleurs ultérieurement sur ce protocole, dans le domaine de l'application du THAM à la chirurgie.

Le *shock hémorragique* s'accompagne généralement d'une sévère acidose métabolique; il est intéressant d'étudier les effets du contrôle du pH pendant l'évolution d'un tel shock; dans le but d'éviter, en outre, une dépression de la ventilation, une solution contenant 75 mM de $\text{CO}_3 \text{H Na}$ pour 150 mM de THAM a été utilisée. La simple correction du pH ne modifie pas le nombre des survivants mais, lorsqu'on oxygène largement les animaux, on observe une augmentation significative du nombre des survivants. De plus, on sait qu'une déperdition sanguine considérable entraîne un état d'oligurie extrême et même une anurie, par le truchement et d'une réduction de la masse sanguine et d'une hypotension; GOETZ et coll. ont pu constater que l'administration de THAM prévenait ou bien rendait réversible cette anurie.

d) Applications cliniques

L'application clinique des résultats que nous avons vu dans le domaine expérimental a montré la véracité de ces faits; le THAM a ainsi été utilisé dans le traitement des acidoses respiratoires et métaboliques sévères. Les premiers résultats ont été rapportés par BRINKMAN qui administre le THAM par voie digestive (tubage gastrique) à la dose de 2 mg/kg; nous avons vu, en effet, que le THAM

per os était bien toléré chez l'animal; BRINKMAN obtient une bonne correction du pH artériel mais ses malades se révélèrent moins résistants que les animaux de laboratoires et plusieurs cas de diarrhée furent signalés. NAHAS utilisa également le THAM per os et I V chez des sujets emphyémateux nantis d'une sévère rétention de CO₂. Chose prévisible si l'on s'en réfère à l'expérimentation, une *dépression* ventilatoire se produisit et, même dans un cas, une *apnée*. De semblables constatations furent rapportées par LUCHSINGER, MANFREDI, CONANT, SIEKER et SWANSON. Pour pallier cet effet fâcheux, on recommande une *assistance respiratoire* et, seule, cette association autorise l'utilisation du THAM chez de tels sujets si l'on ne veut pas s'exposer à de graves mécomptes. LUCHSINGER a même recommandé l'exclusion formelle du THAM dans le traitement des malades présentant une acidose respiratoire chronique (CPC par exemple) le THAM supprimant, en effet, le stimulus physiologique qu'est le CO₂ vis-à-vis des centres respiratoires.

KAPLAN utilisa le THAM dans le traitement d'acidose mixte survenue chez 6 enfants dont 5 étaient considérés comme perdus aux dires des thérapeutiques « conventionnelles ». On leur donna une solution 0,3 M de THAM contenant, en outre, 30 mEq de Na Cl et 5 mEq de K Cl; ceci à la vitesse de 0,4 à 26,9 ml/kg et par heure. La tendance acidotique fut stoppée avec une dose de 5 ml/kg et par heure, la dose totale administrée en 24 heures n'excédant pas 300 mg/kg. La ventilation fut contrôlée chez 5 de ces malades. Le résultat fut plus qu'encourageant puisque dans TOUS les cas, l'acidose fut corrigée et 5 enfants sur 6 survécurent. Signalons que KAPLAN s'est particulièrement intéressé à l'utilisation du THAM en pédiatrie.

Dans le domaine de la chirurgie intra-cardiaque avec hypothermie il se développe, on le sait, une acidose métabolique; PEIRCE utilise le THAM dans le but de combattre cette acidose; nous verrons plus en détails, dans le chapitre consacré à l'application du THAM en chirurgie cardiovasculaire, les modalités de son application.

Autre acidose métabolique: celle du coma diabétique; REES et SAMIY ont traité de telles acidoses avec du THAM et recommandent une dose de 100 mEq avec 70 mEq de Na Cl, ce pendant une période de plusieurs heures.

Ce domaine du coma diabétique et de son acidocétose nous retiendra dans un chapitre spécial où nous présenterons plusieurs cas traités par le THAM en clinique médicale A (Professeur MICHON).

RÉSUMÉ. — Le THAM, amine-tampon de par ses propriétés d'accepteur de protons, permet de combattre avec efficacité les acidoses tant métaboliques que respiratoires. Néanmoins, son utilisation dans les insuffisances respiratoires doit tenir compte de son effet dépressif sur la ventilation.

II. — EFFETS DU THAM SUR LA FONCTION RÉNALE

L'action diurétique du THAM a été notamment observée au cours d'expériences d'apnée en milieu oxygéné. NAHAS avait constaté alors une diurèse aqueuse et électrolytique abondante; la diurèse étant habituellement égale à la quantité du liquide perfusé; elle s'accompagnait d'une chute du sodium et des chlorures plasmatiques sans changement du potassium plasmatique. La quantité de Na^+ K^+ et de THAM sous sa forme ionisée (R NH_3^+) est égale à la quantité d'anions Cl^- et $\text{CO}_3 \text{ H}^-$. Ce qui suggère que la plus grande partie du THAM excrétée dans les urines l'est sous forme ionisée agissant comme un diurétique osmotique et que l'amine peut être excrétée avec une quantité équimolaire de bicarbonate.

SAMIY, OKEN, RESS, ROBIN et MERRILL ont particulièrement étudié ces faits; ils perfusent des chiens avec du THAM 0,3 ou 0,6 M et déterminent ensuite les clearances des bicarbonates et des électrolytes. Deux premiers faits sont aisément constatés: une élévation de la diurèse et une

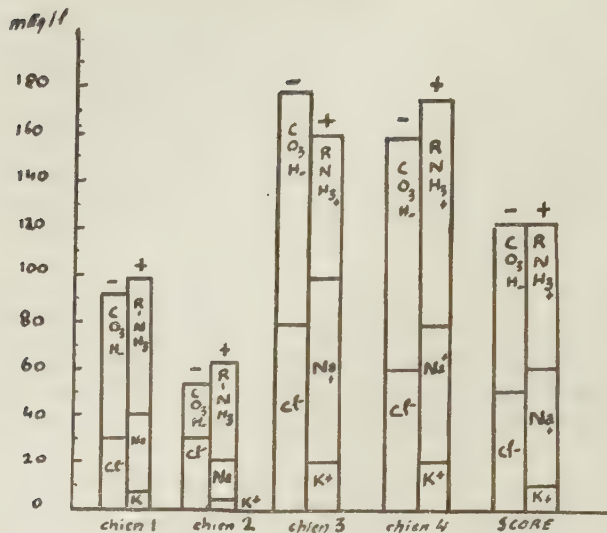


FIG. 5.

Elimination des électrolytes (NAHAS)

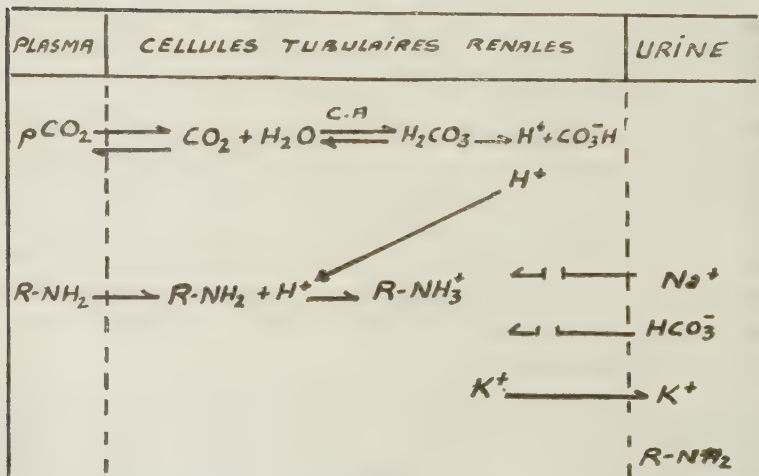


FIG. 6.

Action renale du THAM (SAMIY)

élévation du pH urinaire (propriété à retenir). En ce qui concerne les électrolytes, l'excrétion du Na^+ et de Cl^- était augmentée de 10 à 15 % par rapport à la quantité filtrée, cette élévation étant parallèle à la diurèse et à la molarité du THAM perfusé; ces résultats sont compatibles avec une diurèse de type osmotique.

Nous reproduisons, ici, un schéma de NAHAS concernant l'élimination des électrolytes chez 4 chiens en apnée oxygénée traités par THAM; on y voit aisément que la colonne des Na^+ et K^+ et THAM est sensiblement égale à celle des anions Cl^- et $\text{CO}_3 \text{H}^-$ (fig. 5).

Quant au potassium, 90 % et même plus (plus de 100 % de la quantité filtrée) sont excrétés, de même que 50 à 60 % de la quantité de $\text{CO}_3 \text{H}^-$ filtrée; ces faits font penser que le THAM n'a pas qu'une action sur la *diurèse osmotique* (RÉVEILLAUD) car on note une augmentation disproportionnée du potassium et des $\text{CO}_3 \text{H}^-$ excrétés en comparaison du Na et du Cl^- ; le THAM semble avoir une *action directe* sur la cellule tubulaire; le mécanisme en serait le suivant (fig. 6): l'amine tampon pénètre dans la cellule où elle tamponne les ions H^+ , bloquant ainsi les échanges entre H^+ et Na^+ . La conséquence est que le potassium sera éliminé par les cellules des tubes rénaux pour remplacer les ions H^+ dans le mécanisme d'échange $\text{H}^+ \text{Na}^+$ du tube distal; ceci se traduit par une excrétion accrue de potassium dans le tube distal d'où une *kaliurie élevée*. Cette hypothèse d'autre part, est un argument de plus pour la pénétration du THAM dans la cellule.

La « réabsorption tubulaire des bicarbonates » s'accomplit par le moyen des échanges $\text{Na}^+ \text{H}^+$; tout processus qui interfère avec ce mécanisme diminue la réabsorption des bicarbonates, augmentant l'excrétion urinaire de ceux-ci par conséquent. Le processus en question pour ce qui nous intéresse, est la diminution de la concentration des ions H^+ dans les tubes rénaux. Cette diminution des ions H^+ intra-cellulaires n'est pas due à un mécanisme d'inhibition de l'anhydrase carbonique (le THAM in vitro n'a aucune action, en effet, sur l'activité de l'A C) mais à un

« piégeage » des ions H^+ par le THAM. Ceci peut se vérifier également par le fait que la quantité de bicarbonate éliminée après une injection de THAM est de beaucoup supérieure à celle obtenue en utilisant un inhibiteur de l'AC; ainsi, si on donne à un chien une dose élevée d'acétazolamide, on obtient une élimination de 30 % de la quantité de bicarbonate filtrée; si on donne du THAM, c'est un taux de 50 à 60 %, soit le double.

PORTWOOD aboutit également à des conclusions semblables; NAHAS, utilisant un THAM marqué au C^{14} confirma les hypothèses de SAMIY et de PORTWOOD. NAHAS utilisa des chiens en apnée oxygénée pendant 1 heure et leur administra du THAM marqué; il constata l'effet suivant:

L'osmolarité urinaire est sensiblement égale à celle du plasma.

L'élimination du potassium, tout comme dans les études de SAMIY, est importante et supérieure dans 5 cas sur 10 à la quantité filtrée.

Une augmentation de la quantité de bicarbonate filtré, la réabsorption de ceux-ci n'augmentant que durant les 20 premières minutes de perfusion de THAM puis demeurant constante; cette absence d'augmentation de la réabsorption de bicarbonate, malgré l'élévation de la pCO_2 est un nouveau point en faveur de l'hypothèse de SAMIY.

BERMAN et coll. ont étudié l'action du THAM sur des sujets sains en leur perfusant, pendant 30 à 60 minutes, une solution 0,3 M à la dose de 3 à 5 mM/kg; la perfusion contenait également 30 mEq de $ClNa$ et 5 mEq de ClK . On constate alors que l'élimination des Na^+ K^+ CO_3 H^- et Cl^- augmentait considérablement; l'excrétion de Cl^- dépassant même l'excrétion combinée de Na^+ et K^+ ; il y avait à la fois une augmentation et de la réabsorption et de l'excrétion des CO_3 H^- ; et enfin l'élimination de THAM était directement proportionnelle à la vitesse de perfusion. BERMAN pouvait donc conclure que l'administration de THAM s'accompagne d'une *diurèse importante*, ces urines

étant *alcalines*. L'application de ces faits fut immédiate car on savait que l'alcalinisation des urines augmente l'excrétion des acides faibles, favorisant la diffusion non ionique de radicaux acides faibles: ce qui est le cas de l'acide salicylique. STRAUSS et NAHAS donnent ainsi du salicylate de sodium à des chiens (100 à 200 mg), ainsi que du THAM (4 à 6 mM/kg). 15 minutes après la perfusion de THAM il y avait une élévation marquée de l'excrétion des salicylates urinaires et, 75 minutes après, la salicylémie tombait de 33 à 17 mg/ml.

CLARK rapporta le premier cas, qui fut d'ailleurs un succès, du traitement de l'intoxication salicylée par le THAM chez l'enfant. ISRAELS, de même, rapporta 4 cas identiques; nous verrons plus en détails ces cas en parlant de l'application clinique du THAM dans l'intoxication salicylée.

Le THAM fut également donné à des sujets présentant une *intoxication barbiturique*; ce fait étant fondé sur l'élimination urinaire marquée des barbituriques quand les urines sont alcalines (MOLLARET); nous reviendrons également plus longtemps sur ce point en parlant du traitement de l'intoxication barbiturique par le THAM. Nous pouvons déjà dire, cependant, que BALAGOT et coll. ont perfusé du THAM pendant 12 heures à une malade présentant une telle intoxication; 772 mg de barbiturique furent retrouvés dans les urines et le taux plasmatique de ceux-ci tomba de 100 mg à 61 mg/ml. RÉVEILLAUD a rapporté un cas semblable d'intoxication barbiturique traitée avec succès par le THAM.

Enfin, dernier résultat de l'action rénale du THAM; VICK, utilisant le THAM en solution hypertonique chez des chiens présentant un choc endotoxinique et une hypotension, observe une diurèse marquée; d'autres auteurs ont également remarqué qu'une perfusion intra-veineuse de THAM 0,6 M produit une diurèse marquée chez des chiens en état de choc hémorragique hypovolémique (tension artérielle à 4 mm de Hg), alors que des solutions de NaCl 0,6 M ou d'urée 4,5 M ne préviennent pas l'anurie du choc hypovolémique.

RÉSUMÉ. — Le THAM est un diurétique osmotique; mais il a aussi une action directe sur la cellule tubulaire: il pénètre dans la cellule, tamponne les ions H^+ , bloquant ainsi les échanges entre H^+ et Na^+ . Il provoque une kaliurie élevée et une alcalinisation des urines; cette dernière propriété pouvant être utilisée dans le traitement des intoxications salicylée et barbiturique, et dans la prévention de l'anurie du « crush syndrome » par myoglobininurie.

III. — EFFETS

SUR LA BALANCE ÉLECTROLYTIQUE

a) THAM et Cl, Na

Le THAM est un *diurétique osmotique*; son administration va s'accompagner d'une élimination marquée de certains électrolytes, notamment du sodium, du Cl^- et du K^+ ; le débit urinaire et l'élimination du sodium sont parallèles et augmentent en fonction de la concentration osmolaire du THAM injecté. Cependant, on a pu constater que les quantités éliminées de Na^+ et de Cl^- étaient disproportionnées en regard de la diminution de leurs taux plasmatiques; cette constatation implique un mouvement des électrolytes des tissus vers les espaces extra-cellulaires. Par contre, le taux plasmatique du potassium demeurerait constant malgré l'élimination considérable (rappelons que dans certains cas, 90 à 100 % du potassium filtré apparaissent dans les urines); ce qui indique la fuite du potassium en dehors des cellules. Cette fuite potassique fut observée également par ROTHSTEIN et PACKER sur des organismes uni-cellulaires; par contre, BERMAN et TARAIL n'observent pas une telle débâcle. Cependant, on peut considérer comme valable leur négation puisque ses auteurs ajoutent une certaine quantité d'électrolytes à la solution de THAM injecté, ceci pour compenser, du moins en partie, la fuite électrolytique. De

nombreux auteurs, devant ces faits, ajoutent systématiquement à la solution de THAM perfusé un petit cocktail électrolytique fait de 30 mEq/l de NaCl et de 5 mEq de ClK (NAHAS); BALAGOT, comme nous le verrons dans l'intoxication barbiturique, fait de même. Les taux plasmatiques, de ce fait, ne varient guère et l'équilibre entre les milieux intra et extra-cellulaires est maintenu.

b) **THAM et K**

La correction trop rapide d'une acidose peut encore augmenter la fuite potassique, toujours par le processus du transfert « cellules vers les milieux extra-cellulaires »; c'est ce que EPSTEIN a constaté en perfusant des chiens pendant 4 heures sous des hautes pressions de CO₂; il perfuse 2 M de THAM à raison de 1 à 2 cm³/kg et par mn, ceci en 5 mn. Le potassium plasmatique qui avait augmenté d'une façon marquée pendant la période d'hypercapnie continue de s'élever après la perfusion de THAM malgré la dilution considérable du plasma et une chute prononcée du sodium plasmatique; FENN rapporte les mêmes constatations.

SAMIY, traitant par le THAM quatre malades atteints d'acidose métabolique par néphropathie, observe une hyperkaliémie; de même des chiens dont on ligature les deux uretères sont perfusés avec de grandes quantités de THAM: il se produit une hyperkaliémie marquée. Ceci nous incite à penser que le THAM a avantage à être prescrit, comme le dit NAHAS, à des sujets dont la fonction rénale est intacte; pour éviter une correction trop brutale de l'acidose et, par conséquent, une fuite potassique hors de la cellule, il doit être perfusé assez lentement et sous surveillance constante des taux plasmatiques et urinaires du potassium. D'une façon pratique, on pratiquera avant toute perfusion du THAM un bilan ionique plasmatique et urinaire, bilan qui sera renouvelé après la perfusion et qui permettra de mettre en évidence le déficit électrolytique à corriger.

IV. — EFFETS DU THAM SUR LA VENTILATION

Cette étude est intéressante car elle est à la base d'une contre-indication clinique du THAM; le THAM exerce une action sur la respiration, cela a été maintes fois constaté au cours de différentes expériences; NGAI et coll. se sont intéressés au problème et ont étudié les effets de perfusion de THAM sur des chats décérébrés. Le résultat de ces expériences importantes par le nombre, puisque portant sur 61 chats, importante également par leur déduction thérapeutique, est que le THAM qui provoque une alcalose provoque également une *hypoventilation*. On peut penser que les principaux responsables de cette action dépressive sont les variations du pH d'une part, et celle de la $p\text{CO}_2$ d'autre part; mais pourquoi ne pas supposer également l'existence d'un autre mécanisme? L'amine tampon pourrait exercer une action directe sur les centres respiratoires, mais cela est peu probable puisqu'une perfusion de THAM « ajustée » à un pH de 7,40 par adjonction d'acide chlorhydrique ne provoque pas de variations significatives du rythme respiratoire. On connaît l'existence de chémo-récepteurs aortiques, carotidiens, dont l'activité est certainement influencée par les variations de pH et de $p\text{CO}_2$; il semblerait aisé de penser que l'amine tampon exerce un effet dépressif sur ces récepteurs. Mais cela n'est pas le cas puisqu'une énervation carotidienne et une vagotomie bilatérale n'influencent en rien les effets respiratoires du THAM. On peut aussi invoquer l'hypocapnie et l'alcalose qui provoquent une vasoconstriction cérébrale et, par conséquent, une diminution de l'irrigation cérébrale, donc des centres bulbaires; le THAM provoque une telle alcalose et, par conséquent, devrait réduire l'apport oxygéné cérébral. Mais une oxygénation intervenant après la phase de « dénitrogénéation » des chats réduit au néant cette idée que l'hypoxie puisse jouer un rôle.

NGAI aboutit finalement à la conclusion suivante: « l'action du THAM sur les mécanismes centraux de la respiration semble être due aux variations du pH artériel et de la $p\text{CO}_2$ ».

a) **Expérimentation animale**

Dans une série d'expériences sur des chiens au repos et respirant 5 % de CO_2 , NAHAS et LUMPKIN ont trouvé que, durant une perfusion de THAM, la ventilation est fortement déprimée et varie en fonction des modifications du pH artériel et indépendamment de celles de la pCO_2 . La chute de la ventilation minute se fait aux dépens de l'air courant, la fréquence de la ventilation restant inchangée. KATZ et coll. ont étudié les effets du THAM sur la respiration des chiens décérébrés; ceux-ci reçoivent une perfusion de THAM 0,8 M à la vitesse de 0,3 mM/kg et par mn (dose totale de 5 mM/kg); ils constatent la survenue d'une bradypnée ou d'une apnée. Durant ces expériences, le pH artériel augmentait d'environ 0,05 u. et la pCO_2 , après une chute initiale, augmentait également; donc, ici, la pCO_2 ne semblait pas indifférente aux variations de la respiration.

b) **Expérimentation humaine**

O'CONNOR expérimente le THAM sur 4 volontaires, tous en bonne santé; ces hommes reçoivent du THAM 0,3 M à raison de 4 cm^3 /mn pendant 30 à 60 mn; précaution que nous retrouverons chez beaucoup d'auteurs américains, les solutions de THAM contenaient également du KCl (5 mEq) et du Na Cl (30 mEq) en vue de pallier l'élimination électrolytique ultérieure. La ventilation minute diminue de 30 %, de même que l'élimination du CO_2 baissait de 33 %; ici, également, la chute de la ventilation minute se faisait aux dépens de l'air courant, la fréquence de ventilation restant inchangée. Le pH artériel augmentait de 0,05 u., la pA CO_2 augmentait également et la saturation d'oxygène passait en dessous de 95 %.

BROWN effectue également une expérimentation humaine en perfusant, avec du THAM, 4 volontaires se trouvant dans une atmosphère riche en CO_2 . Le CO_2 étant, on le sait, le stimulus physiologique des centres respiratoires, il va provoquer une augmentation de la ventilation minute, mais celle-ci sera largement réduite, voire même abolie par

la perfusion de THAM; ici, encore, c'est le volume courant qui sera amputé. Le débit du CO_2 diminue, 30 % du CO_2 tamponné est éliminé dans les urines (la perfusion de THAM produit donc un transfert partiel de l'excrétion du CO_2 du poumon vers les reins). Le pH artériel augmente de 0,08 à 0,18 unité mais la $p\text{A CO}_2$, après une diminution transitoire de 3 mm de mercure, ne montre que peu de changements. Après la perfusion de THAM, si l'on continue la respiration en atmosphère riche en CO_2 , la ventilation minute augmente à nouveau, le pH artériel demeurant élevé, les pressions de CO_2 alvéolaires et artérielles demeurant inchangées. Ces constatations faites sur l'homme montrent, finalement, que la dépression de la ventilation minute consécutive à l'administration de THAM ne peut être mis uniquement sur le compte du pH artériel ou de la $p\text{CO}_2$. Le phénomène essentiel, comme dans bien d'autres mécanismes, se passerait à l'échelon cellulaire. Il est possible que la *fraction non ionisée de THAM* (celle qui pénètre dans les cellules) *affecte les récepteurs qui sont également sensibles aux variations de la $p\text{CO}_2$* .

NGAI, chez le chat, avait orienté sa pensée vers le même sens puisqu'il disait: « les variations du pH artériel et de la $p\text{CO}_2$ ne sont que les témoins périphériques de modifications intra-cellulaires ». Les changements intra-cellulaires de la $p\text{CO}_2$ ou de la concentration du THAM peuvent, à tour de rôle, modifier la concentration des ions H^+ ou des $\text{CO}_3 \text{H}^-$. Ces changements acido-basiques intra-cellulaires sont plus importants que ceux du plasma qui, lui, a un pouvoir tampon plus conséquent. On peut donc en déduire finalement que les variations de la ventilation minute, observées durant les perfusions de THAM, dépendent de variations dans les concentrations intra-cellulaires (et notamment *des cellules du système nerveux*) des ions H^+ ou $\text{CO}_3 \text{H}^-$.

Il serait donc intéressant de pouvoir mesurer facilement le Ph intra-cellulaire en même temps que le pH extra-cellulaire, ce qui confirmerait cette hypothèse.

Quel que soit le mécanisme exact de l'action du THAM sur la ventilation, il n'en reste pas moins, pour le clinicien, que le THAM déprime la ventilation. Chez un sujet déjà encombré, dyspnéique, comateux, chez un insuffisant respiratoire, cet effet peut être néfaste bien que le THAM permette la tolérance d'une $p\text{CO}_2$ plus élevée. C'est pourquoi de très grandes précautions doivent être prises lorsque l'on est obligé d'injecter du THAM à de tels sujets: il faut avoir sous la main une méthode de respiration assistée permettant alors une ventilation satisfaisante, sinon des accidents graves ne seront pas évités.

RÉSUMÉ. — Le THAM déprime le centre respiratoire; de ce fait, une conséquence thérapeutique est immédiate: éviter son emploi systématique chez un insuffisant respiratoire quel qu'il soit; cependant, si l'emploi du THAM se révèle absolument nécessaire, ne l'utiliser que sous le couvert d'une respiration assistée.

V. — EFFETS DU THAM SUR LA GLYCÉMIE

Mise en évidence de l'action hypoglycémiante du THAM.

Il suffit de partir d'un fait facilement contrôlable: l'administration in vivo du THAM provoque, chez l'homme normal et chez le chien, une hypoglycémie marquée.

De cette constatation partent trois déductions:

— La prévention ou le contrôle de l'effet hypoglycémiant quand il n'est pas désiré.

— Au contraire, en tirer parti quand cet effet est souhaité (ce qui nous intéresse).

— L'espérance de tirer des connaissances supplémentaires sur le métabolisme glucidique.

a) **Protocole expérimental**

Les auteurs utilisent trois méthodes; des chiens normaux, pesant entre 15 et 20 kg, soumis à un régime constant, sont perfusés à une vitesse constante, par une

solution 0,3 M ou 0,6 M de THAM; les prélèvements sanguins, dans le but de déterminer la glycémie et le pH, sont effectués à intervalles réguliers.

Des chiens diabétiques (pancréatectomisés) sont également utilisés; enfin des perfusions directes du pancréas de chiens anesthésiés, par le canal de l'artère pancréatique le plus en aval possible.

b) Résultats

Les résultats expérimentaux confirment le fait de base.

1° Dans la série des chiens normaux recevant un THAM alcalin (sous la forme $R NH_2$) c'est-à-dire à un pH de 10,2: une perfusion de 10 à 12 mmole/kg pendant 17 mn entraîne une réduction de la glycémie de l'ordre de 30 à 50 %; le maximum de cette baisse se situe 20 mn après la fin de la perfusion; la glycémie retrouve son taux normal une à deux heures après le début de l'expérience (fig. 7).

Glycémie en %

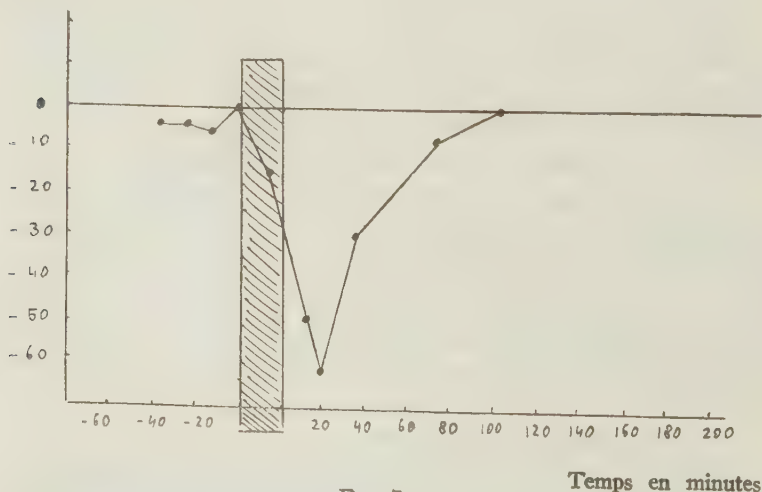


FIG. 7.

Action hypoglycémiant du THAM (pH 10,2) sur des chiens normaux.

Par la même occasion, ce protocole expérimental montre un effondrement des phosphates plasmatiques non organiques, et une élévation du potassium de l'ordre de 20 % mais avec retour à la normale par la suite.

Par conséquent, nous pouvons d'emblée dégager ce fait : *l'action hypoglycémiante du THAM (sur un sujet normal) est nette et considérable, et l'effet cesse spontanément au bout de 2 H.*

2° La même expérience est effectuée sur des chiens pancréatectomisés et privés de nourriture et d'apport insulinaire pendant 18 à 24 heures.

On utilise encore une fois du THAM 0,3 M ou 0,6 M (pH 10,2) à des doses allant de 4, 5, 7, 8 à 10 mmole/kg; la perfusion dure 17 mn. Et, fait à souligner, chez de tels chiens diabétiques puisque pancréatectomisés, jamais on n'a constaté de réduction appréciable du glucose sanguin.

Donc les auteurs dégagent ce fait qu'en l'absence de toute source d'insuline tant endogène qu'exogène, *le THAM n'a aucun effet hypoglycémiant; la présence d'insuline est nécessaire pour que le THAM puisse manifester ses propriétés.*

Cependant, et ce fait est important, si on pratique la perfusion de THAM peu de temps après la pancréatectomie, une réponse hypoglycémique, comparable à celle obtenue avec un chien normal, est obtenue (fig. 8).

Les auteurs ont remarqué que si la perfusion est continuée, on peut faire descendre la glycémie en dessous de 0,30 g/l, ceci à la phase terminale mortelle (35 mmole/kg est alors la dose totale de THAM utilisée).

3° BENNETT et TARAIL ont, sur une autre série de 9 chiens normaux, perfusé directement le pancréas; le produit utilisé est alors un THAM dont le pH a été ramené à 7,4 pour éviter une nécrose tissulaire. Ils ont constaté une baisse du glucose sanguin de 10 mg % pour une dose de THAM de 0,02 à 0,06 mmole/kg. Cette baisse se main-

tenait pendant 1 h. 30 à 2 heures et était égale ou supérieure à celle résultant de l'injection d'une solution glucosée à 5 %.

4° Nous allons enfin achever cette série, peut-être fastidieuse, de protocoles expérimentaux, par l'emploi du

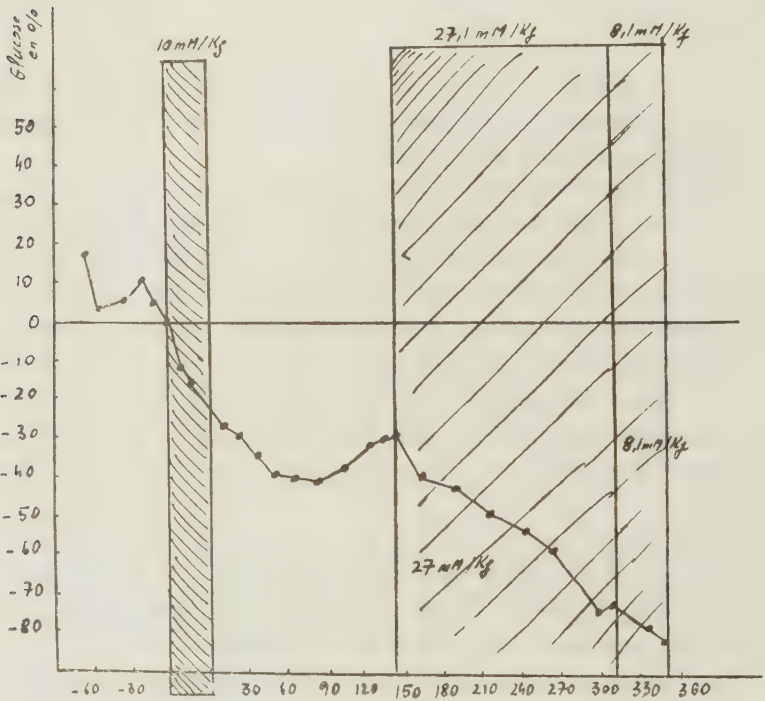


FIG. 8.

Temps en minutes

Chien pancréat�ectomisé depuis 2 heures :
Courbe des glycémies après THAM IV.

THAM à la manière d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée. Un certain nombre de constatations ont pu être ainsi dégagées :

1° L'hypoglycémie que provoque le THAM évolue de la même manière que celle enregistrée après l'injection de

glucose (stimulation insulinique). Elle apparaît au bout de 20 mn, atteint un maximum au bout de 40 mn et disparaît en moins de 2 heures.

2° Il n'y a pas de clocher hyperglycémique, précédant l'hypoglycémie due au THAM.

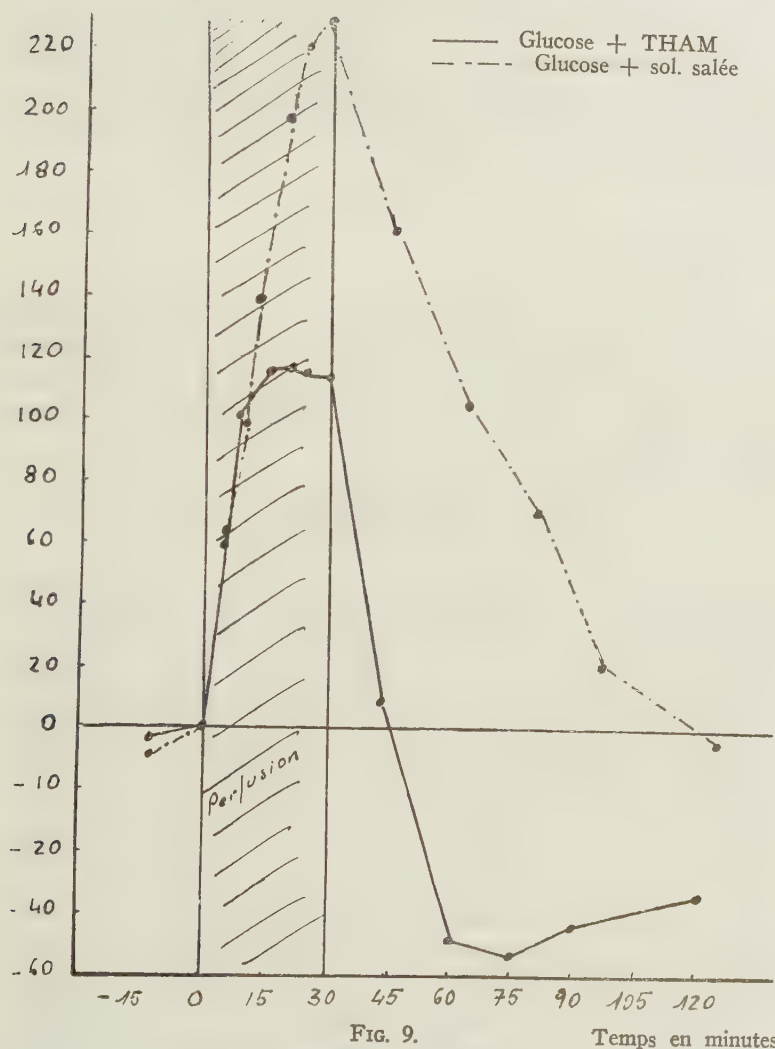


FIG. 9.

Temps en minutes

Courbe des glycémies:

- Après perfusion de THAM et de Glucose.
- - - Après perfusion de Glucose seul.

3° *L'administration de Potassium, en même temps que le THAM, augmente l'hypoglycémie.*

4° Enfin le THAM ne réduit pas l'hyperglycémie due à l'administration intra-veineuse de glucose si la vitesse d'administration est voisine de la capacité maxima d'absorption intestinale (soit 0,5 g/kg/H). Mais si on donne une plus grande quantité de glucose, de telle sorte que l'on n'obtienne pas de courbe de tolérance glucidique normale, dans ce cas alors, le THAM réduit cette hyperglycémie (fig. 9).

Conclusions

Nous pouvons maintenant tirer les leçons de l'expérimentation de BENNETT et TARAIL; nous ne soulèverons aucun mouvement de surprise en affirmant désormais l'effet hypoglycémiant du THAM; cet effet est sous la dépendance de deux facteurs:

la dose totale administrée,
la vitesse de perfusion.

Les courbes de glycémie obtenues, ainsi que les *délais* hypoglycémiques, semblent en faveur d'une stimulation insulinaire; ce qui revient à dire que la présence d'un pancréas fonctionnel est indispensable; les perfusions directes de pancréas par un THAM à pH modifié (7,4) se montrent aussi actives qu'une perfusion de glucose dans ce même pancréas, pour déclencher une baisse de la glycémie.

Mais l'effet de stimulation de la sécrétion insulinaire n'est pas le seul; l'expérimentation a, en effet, montré que de semblables effets hypoglycémiques peuvent *s'observer* sur des chiens pancréatectomisés depuis peu, c'est-à-dire qui possèdent encore dans leur plasma une insuline circulante.

Ainsi donc, on est amené à penser que plutôt qu'une stimulation quantitative de la production d'insuline, le deuxième effet du THAM sur le métabolisme glucidique *est de*

faciliter l'utilisation de l'insuline quand celle-ci est susceptible d'être active. Ceci est une notion à retenir quand nous aborderons le problème thérapeutique de l'insulino-résistance et, par extension, d'un coma diabétique.

Nous dégagerons également le fait intéressant en lui-même, *que l'administration concomitante de Potassium* augmente l'effet hypoglycémiant du THAM.

Enfin, cette expérimentation permet de démasquer un danger éventuel dans l'utilisation thérapeutique du THAM : ne pas l'administrer chez un sujet dont les réserves en hydrate de Carbone sont très réduites ; ne pas poursuivre son administration trop longtemps.

VI. — ACTION SYMPATHO-SURRENALIENNE DU THAM

a) Rôle de l'acidose

L'acidose semble exercer une action évidente sur la médullo-surrénale ; la conséquence directe de cet effet est une action sur la réponse myocardique consécutive à la stimulation du système sympathique. DARBY s'est intéressé à cette action de l'acidose et a montré que le retour à une hémodynamique normale, après stimulation adrénalinienne endogène ou exogène, se trouvait conditionnée par une restauration correcte de l'équilibre acido-basique. NATHAS et LIGOU ont prouvé que le THAM prévenait la stimulation sympatho-surrénalienne, accompagnant l'acidose hypercapnique ; en effet, durant l'acidose hypercapnique expérimentale et en présence d'un débit constant d'oxygène, on note une élévation du taux des catécholamines et une élévation de la pression sanguine. En ramenant le pH sanguin à un chiffre normal, ou alcalin par perfusion de THAM on constate, par contre, qu'en dépit d'un CO_2 plasmatique total plus élevé, ni le taux des catécholamines, ni la pression sanguine ne changent ; lorsque ces conditions sont réalisées, l'injection d'adrénaline ou de noradrénaline est efficace,

c'est-à-dire entraîne une élévation de la pression sanguine et du débit d'oxygène, ce qui n'est pas le cas lorsque le pH artériel se trouve compris entre 6,97 et 7,28.

Apparemment donc, l'acidose est un stimulus pour le système adréno-sympathique et il se produit un *équilibre subtil* entre le degré d'acidose et l'intensité de la stimulation consécutive: quand l'acidose est peu sévère, le myocarde et tout le système cardio-vasculaire répondent favorablement à l'augmentation du taux des catécholamines; au contraire, si l'acidose est sévère, elle exerce une action dépressive sur le myocarde, réduisant sa réponse aux catécholamines et précipitant un peu plus les tissus vers l'anoxie.

MITTELMAN et coll. ont également mesuré le taux d'hydro-cortisone dans la veine surrénale au cours de ces expériences et ont montré que la quantité d'hydro-cortisone augmentait au cours de l'acidose et revenait à la normale après perfusion de THAM.

b) Acidoses transfusionnelles, catécholamines et THAM

NAHAS, comme on le verra plus tard en détail, s'est également intéressé aux acidoses transfusionnelles: il utilise des chiens saignés puis transfusés avec du sang conservé sur solution ACD. Sur 17 animaux, 15 présentèrent un arrêt cardiaque pendant la transfusion; l'acidité du sang transfusé (pH 6,4) se révèle être la cause essentielle de cette mortalité puisque on obtenait le même pourcentage de décès avec du sang hépariné autologue mais acidifié par du HCl (pH 6,5). Par contre, si on ajoute du THAM au sang transfusé, (2 à 3 mM/100 cc) le pH revenant à la normale, 14 chiens sur 16 survivaient. Le taux des catécholamines pendant de telles transfusions a pu être étudié: on a constaté que celles-ci sont élevées durant la phase d'hypotension causée par l'hémorragie et que leur taux ne revient pas à la normale après transfusion de sang conservé sur ACD. Par contre, la restauration du volume sanguin, de la pression sanguine, mais avec un pH normal grâce au THAM, provoque une normalisation du taux des catécho-

lamines. Ces résultats montrent bien qu'après une hémorragie le remplacement du sang perdu et l'élévation des catécholamines endogènes sont insuffisants à maintenir une fonction cardio-vasculaire normale *si le pH demeure acide*. C'est à partir de ces faits, et sur la constatation en clinique humaine d'arrêt cardiaque survenant après des transfusions massives ou au cours d'exsanguino-transfusions, que NAHAS préconise le *tamponnement du sang conservé avant toute transfusion massive* et ce, avec le THAM. C'est ce que nous avons étudié dans un chapitre consacré au problème de la conservation du sang sur ACD.

c) THAM et arrêt cardiaque

Nous resterons encore dans le domaine cardio-vasculaire en citant les travaux de CLARK qui perfuse des chiens présentant une fibrillation ventriculaire expérimentale avec 15 cc/kg d'un THAM 0,3 M; CLARK a pu constater ainsi que ce traitement retardait le développement d'une acidose et facilitait, en outre, la défibrillation. Il préconise l'emploi de doses identiques de THAM en cas d'arrêt cardiaque clinique, d'une part parce que le THAM facilite la défibrillation, d'autre part parce qu'il neutralise l'acidose concomitante et potentialise, comme nous l'avons d'ailleurs vu plus haut, l'action d'une drogue vaso-pressive, telle l'adrénaline ou la noradrénaline.

THROWER préconise également l'utilisation du THAM lors de l'arrêt cardiaque irréversible; il présenta d'ailleurs son exposé au colloque de chirurgie expérimentale organisé le 24 septembre 1961 par le Laboratoire de chirurgie expérimentale du Professeur BÉNICHOUX. THROWER rapporte le cas de 15 moribonds dont l'arrêt cardiaque, dû à des causes variées, n'avait pu être levé par les méthodes habituelles (massage et défibrillation); le THAM, dans ces cas, a été injecté dans le ventricule gauche (au maximum 60 cc) d'une solution 0,3 M et, d'autre part, perfusé par voie intra-veineuse pour combattre l'acidose métabolique due à l'arrêt circulatoire et à l'ischémie. Dans tous les cas, la reprise cardiaque a été obtenue. Actuellement à Nancy, sous l'im-

pulsion des Professeurs BÉNICHOUX et LARCAN, nous préconisons, en cas d'arrêt cardiaque, le massage à thorax fermé ou à thorax ouvert associés à une perfusion intraveineuse de THAM pour lutter contre l'acidose métabolique. Cette méthode semble la plus efficace, sauvegardant par ailleurs l'intégrité du milieu intérieur.

d) THAM et hypertension pulmonaire de l'hypercapnie

Enfin LIGOU et ses coll. démontrent que le THAM prévient ou corrige l'hypertension pulmonaire se développant pendant l'hypercapnie; en effet l'acidose hypercapnique qui se développe dans le classique montage du chien en apnée oxygénée provoque une hypertension pulmonaire qui apparaît précocément puisqu'elle se manifeste déjà au bout de 5 mn d'apnée. La pression artérielle pulmonaire moyenne est augmentée de 52 % après 30 mn d'une telle apnée, tandis que la pression capillaire moyenne double dans le même temps. Elle siège donc et dans le lit artériel pulmonaire et dans le lit capillaire surtout. A la fin de la période d'apnée, le gradient artère pulmonaire capillaire pulmonaire passe de 11 à 13 mm de mercure. Pour LIGOU, cette hypertension est due à une élévation de la résistance pulmonaire vasculaire consécutive à la *mise en branle d'une stimulation sympatho-surrénalienne notoire*; nous connaissons bien maintenant l'élévation remarquable du taux des catécholamines plasmatiques pendant l'acidose et, comme les vaisseaux pulmonaires sont légèrement sensibles aux catécholamines, on distingue d'emblée le rapport; d'autre part, l'élévation des ions H^+ peut avoir, elle aussi, une action directe sur les terminaisons sympathiques de ces vaisseaux.

Lorsqu'une telle hypercapnie est traitée par le THAM, on ne constate aucune modification significative des pressions pulmonaires; NAHAS, tout comme LIGOU, pensent que le THAM prévient à la fois la stimulation du système sympatho-surrénalien et l'élévation des ions H^+ plasmatiques et liquidiens. On peut penser que le THAM exercerait un effet contraire à celui observé durant l'hypercapnie:

il produirait une vaso-dilatation des segments du lit vasculaire pulmonaire spasmé par l'acidose hypercapnique antérieure et il est remarquable de constater la constance des pressions artérielles et capillaires pulmonaires durant la mise sous THAM. Ces cas expérimentaux peuvent se retrouver en clinique: ainsi un sujet porteur d'un cœur pulmonaire chronique par emphysème décompensé peut atteindre facilement une $pA\ CO_2$ supérieure à 80 mm de mercure, ce qui entraînera une élévation marquée de la résistance pulmonaire et, par conséquent, aggravera encore le tableau clinique. Le THAM peut trouver là une indication dans le but de prévenir cette hypertension pulmonaire due à l'acidose hypercapnique. Nous verrons cependant que son utilisation, dans ces cas précis, demande un certain nombre de précautions indispensables.

RÉSUMÉ. — Le THAM potentialise l'action des substances pressives, endogènes ou exogènes. Restaurant le pH sanguin à un taux normal, il permet aux catécholamines d'exercer une activité optima.

Il prévient ou corrige l'hypertension pulmonaire se développant pendant l'hypercapnie.

Il peut être utilisé en clinique au cours de la réanimation d'un arrêt cardiaque et dans le tamponnement du sang conservé, injecté massivement.

VII. — EFFETS DU THAM SUR LA PRESSION DU L.C.R.

L'élévation du taux du CO_2 sanguin produit une vaso-dilatation des vaisseaux cérébraux et une élévation de la pression intra-crânienne; l'irrigation sanguine cérébrale augmentant par la même occasion. Dos et ses coll. se sont particulièrement intéressés à ce problème et au rôle que pourrait jouer le THAM dans cette hypertension intra-crânienne. Il réalise le classique montage de chiens en apnée oxygénée et constate les faits suivants:

Au bout de 15 mn, la pression du L.C.R. passe de 48 mm d' H_2O à 203 mm d' H_2O et, au bout de 30 mn, à 206 mm

d'H₂O. Pendant la même période, la pression sanguine moyenne augmente également, mais de façon modérée: de 129 mm de HG à 149 mm HG. Le pH sanguin, comme il fallait s'y attendre, passait de 7,52 à 6,81, tandis que la pA CO₂ subissait un accroissement considérable de 20 mm HG à 169. Le pH du L.C.R. a été étudié également: il subissait une chute de 7,46 à 6,79, tandis que la pCO₂ de ce même L.C.R. passait de 31 mm HG à 141. Les animaux sont soumis alors à une perfusion de THAM 0,3 M à la vitesse de 1 cc kg/mn. Les résultats d'une deuxième période d'apnée sont alors les suivants: la pression du L.C.R. passe de 12 mm H₂O à 28 mm au bout de 15 mn, et à 26 mn au bout de 30 mn. Il y a donc une différence flagrante avec les chiffres de la première expérience; la pression artérielle moyenne passait de 123 mm HG à 133 mm HG; le pH sanguin restait relativement stable ($\pm 0,1$ u.) malgré l'élévation de la pA CO₂ de 24 mm HG à 58. Pour ne pas être en reste, le pH du L.C.R. restait également sensiblement stable malgré la discrète élévation de la pCO₂ de 33 mm HG à 51.

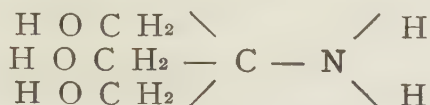
De même, le THAM se révèle efficace en cas de compression aiguë cérébrale. Par conséquent, l'hypertension intracrânienne de l'acidose hypercapnique ne peut être corrigée que par l'hyperventilation ou par l'administration de THAM; les solutions hypertoniques, telles que urée-dextrose 5,8 M, étant incapables de corriger entièrement cette hypertension. Il faut une solution maintenant constante l'équilibre acido-basique et augmentant l'osmolarité du sang.

VIII. — THAM ET SYSTÈMES ENZYMATIQUES

Les amines-tampons et le THAM notamment, furent largement utilisés par les enzymologistes. Le THAM ne semblait exercer aucune action à ce point de vue, hormis son action sur le pH; c'est ce que pensaient FRIEDEN et ALBERTY par exemple.

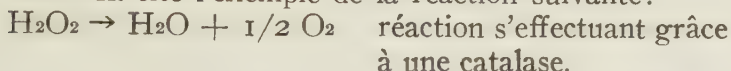
MAHLER, au contraire, pense que le THAM ne se comporte pas comme un corps inerte, modifiant simplement le pH du milieu où il se trouve et où se déroule un processus enzymatique donné; il peut interférer dans ce processus.

Le THAM possède une formule chimique qui ne reste pas insensible à certaines sollicitations: il possède trois groupements alcool-primaire et un groupement aminé:

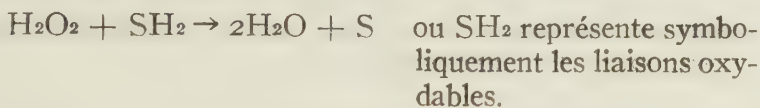


Chacun de ces 2 groupements pouvant intervenir selon le cas.

MAHLER cite l'exemple de la réaction suivante:



Or, l'introduction dans cette réaction de liaisons oxydables (alcools ou aminés, comme en contient le THAM) peut modifier la réaction dans le sens suivant:



Le THAM peut également se comporter comme une substance « compétitrice » vis-à-vis d'un enzyme en ce sens que de par une ressemblance éventuelle avec le substrat de la réaction enzymatique, l'enzyme se trompe et agit en partie avec le THAM au détriment du véritable substrat.

Le THAM peut également modifier la structure chimique d'un enzyme; modifiant cette structure, il change ainsi « la finalité » de cet enzyme; MAHLER cite le cas d'un certain nombre de transférases pouvant être ainsi modifiées: trypsine, chymotrypsine, pseudocholine-esterase, phosphoglucomutase.

REYNIER et LABORIT se sont penchés également sur ce problème pour essayer de déterminer si le THAM possé-

dait une action *métabolique* propre en dehors de son action neutralisante.

Se fondant sur des travaux antérieurs :

BELLOF-CHAIN et coll. : action sur le devenir du glucose 1-phosphate et du glucose sur le muscle de diaphragme de rat isolé.

RICCI et MARINELLO : action inhibitrice sur la ribolyse des nucléotides (1955).

SLEIN (1955) : action inhibitrice sur la d-xylose isomérase de *Pasteurella Pestis*.

METAXIS et DELWICHE (1955) : action inhibitrice sur la 1-cystéine sulfhydrase de *Escherichia Coli*.

NAHAS (1960) : action inhibitrice sur la glycosurie induite par la phloridzine chez le chien.

Ils étudièrent l'action du THAM CIH sur la fonction contractile de certaines structures cellulaires, telles que l'intestin et l'oreillette isolés.

La conclusion de leur étude est que le THAM se comporte comme un activateur de la phosphorylase ; son action sur la fibre intestinale est analogue à celle de l'adrénaline ; il agit sur l'utilisation du glucose par les cellules et serait un activateur de l'hexokinase.

RÉSUMÉ. — Le THAM n'est pas une substance « inerte » ; il semble posséder la propriété d'intervenir au niveau de certains processus enzymatiques ; les premiers travaux effectués ne constituent encore que des hypothèses sur cette nouvelle forme d'action de l'amine-tampon.

IX. — POSOLOGIE

Dans tous nos cas cliniques, nous avons employé le THAM à la dose moyenne de 300 mg par kg. Le THAM utilisé est présenté en flacons de 9 grs pour l'adulte, de 2 grs pour l'enfant.

Nous avons utilisé au maximum deux perfusions de THAM par jour, un seul flacon suffisant en général pour

rétablir l'équilibre acido-basique. Le THAM doit être passé en une demi-heure environ; son emploi est à déconseiller lorsqu'il existe une hypotension sévère; dans ce cas, nous pouvons quand même l'utiliser, à condition de la placer en double perfusion avec un flacon de plasmagel (cas du coma diabétique).

Les précautions à prendre sont les suivantes:

- perfusion strictement intra-veineuse;
- surveillance électrolytique avant et après;
- administration simultanée de potassium;
- surveillance de la tension artérielle;
- emploi déconseillé chez le dénutri, l'hypoglycémique, l'insuffisant respiratoire et l'hypotendu.

La tolérance générale du produit est excellente: nous n'avons jamais observé de phénomènes toxiques ni de phénomènes de surcharge. La tolérance locale est également bonne à condition de respecter les règles énoncées ci-dessus; nous avons observé, néanmoins, quelques spasmes veineux et une réaction locale de type allergique.

CONCLUSION

Nous venons de faire le tour d'horizon des actions physiologiques du THAM; il faut bien reconnaître que ses propriétés sont multiples; nous avons également envisagé rapidement quelles conséquences on pouvait tirer de ses propriétés au point de vue thérapeutique.

De ce chapitre de physiologie orientée vers la physiopathologie, nous pouvons retenir que le THAM est un tampon aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*; ionisé à un pH normal, à 70 %, la plus grande partie de ce composé demeure donc dans le secteur extra-cellulaire et est excrété par les reins comme une cation non réabsorbable. Il a l'immense avantage de pénétrer la cellule et d'y réduire l'acidose intra-cellulaire. Il faut également retenir son action sur le potassium qu'il fait sortir de la cellule et ne pas oublier qu'il peut

interférer avec certains systèmes enzymatiques. Il faut donc bien distinguer ces deux grandes propriétés: d'une part, son action un peu commune dirons-nous sur le pH périphérique et, d'autre part, cette propriété plus noble de percer l'intimité de la cellule et d'y exercer sa loi. Jusqu'ici, le THAM est le seul produit non toxique capable in vivo de cet effet. Il sera dans son application médicale un agent sûr et très souple du maintien de l'homéostasie, seule condition fondamentale d'un rendement optimum de nos métabolismes.

CHAPITRE II

Le THAM en Diabétologie

CHAPITRE II

LE THAM EN DIABETOLOGIE

A) THAM et INSULINO-RÉSISTANCE.

1° Rappel physiopathologique.

2° L'insulino-résistance.

a) Définitions.

b) Les trois grands types d'IR :

- IR par défaut d'apport.
- IR par défaut de réceptivité membranaire.
- IR par défaut d'utilisation cellulaire.

c) Conclusion.

3° Traitement de l'IR.

Observations cliniques.

Conclusions.

B) THAM et ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE.

1° Introduction.

2° L'acidocétose diabétique.

a) Rappel théorique.

b) L'équilibre acido-basique dans l'acidocétose.

c) Conséquences de l'acidocétose.

3° Thérapeutique de l'acidocétose diabétique.

a) Schéma thérapeutique.

b) Les observations de REES.

c) Nos observations.

4° Conclusions.

5° Résumé.

A) THAM ET INSULINO-RESISTANCE

L'insulino-résistance est un des problèmes les plus attachant de la diabétologie actuelle; on en connaît le caractère souvent dramatique lorsque des doses considérables d'insuline restent sans effet sur l'évolution alors fâcheuse et terminale d'un diabète.

Et ce n'est pas là une des propriétés les moins inattendues, certes, de notre amine-tampon, que d'agir dans ce domaine encore tout nouveau de l'insulino-résistance; il faut avoir vu (comme nous en donnerons un exemple typique) « succomber » en quelques heures une insulino-résistance, pour saisir tout l'intérêt de l'introduction du THAM dans l'arsenal thérapeutique du diabétologue.

Nous renvoyons le lecteur, dans un premier temps, au protocole expérimental qui a permis à BENNETT et Robert TARAÏL de mettre en évidence l'action hypoglycémiante du THAM, d'en éclaircir le mécanisme intime et d'expliquer en somme pourquoi l'amine-tampon, qu'est le THAM, peut dégager l'insuline plasmatique de ses « servitudes » internes.

Dans un deuxième temps, nous pénétrerons plus profondément dans le problème de l'insulino-résistance, pour en dégager les grandes causes.

Enfin, nous introduirons le THAM dans la thérapeutique de l'insulino-résistance en nous basant sur les cas rencontrés dans la Clinique Médicale A.

I° RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

— Le THAM exerce une action hypoglycémiante manifeste.

— Il facilite l'utilisation par les cellules de l'insuline circulante.

Le futur conflit insulino-résistance-THAM nous permettra de faire une mise au point des connaissances actuelles sur l'insulino-résistance.

2° L'INSULINO-RÉSISTANCE

La notion d'insulino-résistance est riche de considérations physiopathologiques et de déductions thérapeutiques (LARCAN).

a) Définitions

Cette notion s'est développée dès l'emploi clinique de l'insuline depuis la découverte de BANTING et BEST, en 1921. Il était en effet concevable que l'injection répétée de cette substance protidique aboutisse à la production d'anti-insuline (et également à la sensibilisation progressive de l'organisme).

De nombreux travaux jalonnent l'étude de cette question : de FALTA (1924) à LARCAN, HURIET, VERT (1960) et MORSE (1961).

Les découvertes immunologiques récentes, les méthodes de dosage du pouvoir insulinique plasmatique, certaines « nouveautés » thérapeutiques constituent l'actualité du sujet.

Aucune définition de l'insulino-résistance n'est pleinement satisfaisante ; ainsi comme le dit JOSLIN « the whole matter on I.R. remains in general somewhat of a puzzle, and no one as yet has been able to give a definitive answer ». D'une manière plus claire, DARNAUD déclare : « Il y a I.R. quand il faut, chez un diabétique, pour ramener la glycémie en permanence aux alentours de son taux normal, une dose d'insuline qui paraît excessive en fonction du syndrome diabétique. L'insuline injectée présente une inactivité relative ou absolue sur la glycémie, que ce soit chez un sujet diabétique ou non diabétique. »

LES TROIS TYPES D'INSULINO-RESISTANCES

(d'après LARCAN.)

I.R. PAR DÉFAUT D'APPORT :

- Exagération des besoins insuliniques.
- Neutralisation de l'insuline par les anticorps.
- Inhibition et destruction de l'insuline sous l'influence de facteurs variés.

I.R. PAR DÉFAUT DE RÉCEPTIVITÉ MEMBRANAIRE :

- Hypercorticismes.
- Hyperfonctionnement hypophysaire.
- Catécholamines.

I.R. PAR DÉFAUT D'UTILISATION CELLULAIRE :

- Acidose extracellulaire.
intra-cellulaire.
- Désordres enzymatiques.
- Désordres ioniques.

Tableau n° 9.

Il y a également une définition biologique: on admet que si une injection de 12 u. d'insuline détermine en moins de 45 mn un abaissement du taux de la glycémie inférieure à 30 %, on peut parler d'insulino-résistance (SENDRAIL).

Les auteurs n'ont pas accordé leur gamme de doses non plus; ainsi l'insulino-résistance va de 200 u./jour pour JOSLIN et de 150 u. pour BOULIN, à des doses astronomiques et presque anecdotiques:

11 400 u. pour COLWELL et WEIGER,

56 080 u. pour SHEPPARD,

97 740 u. en 56 heures pour TYLER et BEIGELMAN.

Éliminant d'emblée une pseudo-insulino-résistance par défaut de résorption locale de l'insuline (lipodystrophie), on peut rencontrer *trois types d'insulino-résistance* :

b) Les 3 types d'I.R.

- 1° L'insulino-résistance par défaut d'apport.
- 2° L'insulino-résistance par défaut de fixation.
- 3° L'insulino-résistance par trouble de l'utilisation cellulaire.

α - Insulino-résistance par défaut d'apport

Dans le cadre de cette insulino-résistance, nous ne nous étendrons pas sur l'exagération des besoins insuliniques observés au cours de processus agressifs variés (infections, intoxications, leucémies, hyperthyroïdies). Nous approfondirons le domaine de la neutralisation de l'insuline par les anticorps, car c'est dans l'explication de cette neutralisation que nous retrouverons la *justification de l'emploi du THAM*.

La neutralisation de l'insuline peut se concevoir par deux mécanismes: l'un général, du conflit antigène-anticorps (l'insuline constituant une protéine étrangère, a donc des propriétés antigéniques (HEKTOEN, 1923); l'autre serait due à une disparition de l'insuline LIBRE, la seule active, avec augmentation de la fraction LIÉE, inactive (insulino-protéine). *C'est une véritable séquestration de l'insuline*; et il est d'emblée évident que la seule solution thérapeutique logique est d'apporter la clef de ce cadenas biologique.

La connaissance des anticorps anti-insuline a fait de très gros progrès: nous citerons le travail de LOWELL et LERMANN qui, en 1944, en démontrèrent l'existence dans le sérum d'une malade insulino-résistante.

Les anticorps sont de type immunologique, et se développent vis-à-vis d'une variété d'insuline (ce qui explique le changement parfois heureux d'insuline); ces anticorps migrent avec les gamma-globulines (BERSON); d'ou l'intérêt de l'*électrophorèse* dans un cas d'I.R.

Le fait à mettre en exergue est l'élévation de l'insuline liée aux protéines: ce que l'on appelle le *pouvoir insulín-binding* est normalement de l'ordre de 10 u. d'insuline ordinaire/litre (BERSON): cette même valeur, recherchée dans les cas d'insulino-résistance s'élève jusqu'à 700. Ainsi, on peut avoir une quantité énorme d'insuline fixée, tout en ayant une très faible d'insuline libre seule active. Et, par conséquent, la fixation cellulaire est réduite (ZINDER, BERGER, GOLDSTEIN, fixation de l'insuline sur les hématies).

Pour être complet, dans le cadre de ces anticorps, nous dirons quelques mots sur les anticorps allergiques. L'anticorps allergique est, en effet, distinct de l'anticorps neutralisant. Il est mis en évidence par les épreuves d'allergie cutanée et par le transfert passif, selon la technique de PRAUSNITZ-KUSTNER. Il est thermolabile et fait partie des bêta-globulines; il n'a aucun pouvoir neutralisant sur l'action hypoglycémisante de l'insuline.

L'allergie à l'insuline semble résulter d'une sensibilisation progressive à une impureté et non à l'insuline elle-même.

Nous ne ferons que citer les différentes substances antagonistes à l'insuline et qui créent ainsi certaines I.R.; leur liste est un peu hétéroclite.

- un facteur thermolabile de nature peptidasique, de siège hépatique et rénal: l'insulinase.
- l'albumine: non pas l'albumine plasmatique habituelle, mais un polypeptide, n'intervenant que sur l'action purement hydrocarbonée de l'insuline.
- le facteur de FIELD et STETTEN: isolé, au cours de l'acidocétose diabétique, en 1956; il appartient aux alfa globulines.
- des facteurs lipoprotéiques: migrant avec les Bêta lipoprotéines (RANDLE et YOUNG, 1956).
- le facteur de BERMAN et WERTHEIMER.
- le facteur de MARSH et HAUGAARD.
- le facteur de VALLANCE-OWEN et LUKENS.
- le facteur de GROEN.
- l'acétoacétate (OTTOWAY).

β - Insulino-résistance par défaut de réceptivité membranaire

Dans le cadre de l'I.R. par défaut de réceptivité membranaire, il faut connaître le mécanisme contra-insulinique des glycocorticoïdes et de l'hormone somatotrope qui s'oppose au transport transmembranaire des sucres, expliquant ainsi l'I.R. relative des hypercorticismes et de l'hyperfonctionnement hypophysaire.

Les catécholamines auraient un effet contra-insulinique, à l'échelon hépatique, l'effet périphérique étant encore discuté. A propos de catécholamines, nous en profiterons pour

rappeler le travail de THOMAS D. DARAY où il est prouvé que le THAM, mieux que d'autres tampons, permet une meilleure réponse du myocarde aux catécholamines, en cas d'acidose. Tous ces différents éléments pouvant se retrouver dans l'acidose du coma diabétique par exemple, où l'utilisation thérapeutique du THAM permettra ainsi de jouer sur plusieurs tableaux (lutter contre l'acidose proprement dite, vaincre une I.R., faire répondre un myocarde).

γ - Insulino-résistance par défaut d'utilisation cellulaire

Enfin, il y a le groupe de l'I.R. par défaut d'utilisation cellulaire; ici, l'I.R. n'est que le reflet extérieur d'un *drame intra-cellulaire*; l'insuline, en quantité normale, ne peut agir que par le fait d'un mauvais état cellulaire. Le groupe nous intéresse également dans le cadre de l'utilisation du THAM puisque dans les diverses étiologies de ce mauvais climat cellulaire, nous trouvons en bonne place les troubles du pH intra-cellulaire; *en effet, l'acidose extrême, intra comme extra-cellulaire* (GUEST), *favorise l'I.R.*; et comme le THAM possède, en plus de ses autres nombreuses propriétés, le pouvoir de pénétrer dans la cellule et d'y tamponner une acidose, nous voyons facilement son avantage thérapeutique sur les substances tampon classiques. Parmi les autres causes, nous trouvons également des désordres enzymatiques, des troubles portant sur le stock des transporteurs d'énergie et, enfin, des désordres ioniques portant sur les ions intra-cellulaires majeurs (K et Mg) (ZONDEK).

ATTITUDE THERAPEUTIQUE
DEVANT
UNE INSULINO-RESISTANCE « ESSENTIELLE »
(d'après LARCAN.)

- Changement du mode d'injection.
- Changement de la variété d'insuline.
- Association de sulfamides et de guanidines.
- Utilisation de THAM.
- Emploi de Cortisone ou d'A.C.T.H.

Tableau n° 10.

La déplétion potassique crée expérimentalement une I.R. (GARDNER).

A ce point de vue, l'expérimentation relatée sur l'action hypoglycémiante du THAM avait révélé dans le même sens que l'adjonction de potassium à la perfusion de THAM augmentait son effet hypoglycémiant.

c) Conclusion

Tels sont donc les 3 grands types d'I.R. Nous les avons passé en revue parce que, au fil de leur énumération, peut-être fastidieuse, se sont dégagés les faits saillants susceptibles d'être corrigés par l'emploi du THAM, et les indications de celui-ci ne poseront aucune difficulté.

Il faudrait être cependant présomptueux pour dire que nous connaissons toutes les causes de l'I.R. : bien des fois, celle-ci survient spontanément mais on retrouve fréquemment (et c'est le cas de nos 3 observations) une thérapeutique fantaisiste ou du moins un peu anarchique du diabète (traitement irrégulier, alternance des thérapeutiques).

On peut citer parmi les autres circonstances étiologiques, certains diabètes centraux (tumoraux: MICHON), les diabètes hypophysaires, surrénaliens, l'hémochromatose, de nombreuses agressions (intoxications, chirurgie, brûlures, hépatites, etc...).

Mais il faut bien le dire, bien souvent l'I.R. va survenir d'une façon apparemment spontanée: I.R. « cryptogénétique » de BOULIN qui demeure la plus fréquente des insulino-résistances totales (21 sur 54 cas de SMELO).

3° TRAITEMENT DE L'I.R.

— Face au problème de l'I.R., différentes tactiques ont successivement été utilisées; la première chose à laquelle on pense est de changer l'insuline (utilisation de l'insuline de porc), l'utilisation de sulfamides hypoglycémiants associés à l'insuline, l'EDTA, la cariolysine (FRIEDLANDER, BRYANT, GELLER et coll.), le B.A.L. (diabète des brûlés),

le glutathion intra-veineux (CONN), la cortisone et l'A.C. T.H. (action sur les phénomènes immunologiques) (fig. 10).

— Le THAM: Mérite ici d'être utilisé largement. Sa facilité d'utilisation, son innocuité nous le font désormais utiliser très rapidement après l'échec du changement d'insuline; il va agir sur la liaison insuline protéine, réactivant ainsi l'insuline bloquée qui sera rendue à un rôle actif et normal.

De plus, le THAM peut neutraliser une acidose intracellulaire nocive, améliorant de ce fait l'action de l'insuline; de même pour une acidose extra-cellulaire.

Le THAM sera utilisé en perfusion intra-veineuse à raison de 9 g/24 H; l'innocuité est absolue, à condition de respecter les règles de perfusion (strictement intra-veineuse) et d'écarter certaines contre-indications majeures (sujet dyspnéique ou en état de collapsus). Nous avons obtenu à la Clinique Médicale A (Pr MICHON) de très bons résultats dans trois observations d'I.R.

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION N° 1

Mme B... J., âgée de 62 ans, a vu son diabète découvert il y a 2 ans lors d'un épisode polyurique et polydypsique. Dans les antécédents familiaux de notre malade, 3 sœurs et un frère diabétiques également.

Cette malade fut traitée de façon irrégulière par de l'insuline (pendant 2 mois) puis par du glucidorol (2 comprimés par jour) avec un régime restrictif en hydrates de carbone. Nous avons vu cette malade une première fois en août 1961 pour bilan de son diabète (elle avait arrêté tout traitement deux mois auparavant). Elle se présentait comme une obèse dyspnéique, avec baisse de l'acuité visuelle et des douleurs dans les membres inférieurs (avec, au point de vue clinique une areflexie tendineuse pouvant évoquer une neuropathie diabétique). Le reste du bilan ne montrait rien de spécial; la glycémie était à 5 g puis à 3,80 g sous insuline. Le premier séjour fut très bref de par la volonté de la malade qui repartit équilibrée avec 32 u d'insuline ordinaire et 27 u d'insuline retard.

Deuxième acte: nous voyons réapparaître cette dame 3 mois plus tard, avec des doses importantes d'insuline: on notait à l'entrée

170 u d'insuline ordinaire + 170 u d'insuline retard, une glycémie à 6 g 48. Les doses d'insuline sont alors augmentées sans effet. L'I.R. est alors évoquée: l'électrophorèse montre une *nette augmentation des Gamma globulines* (cadre des I.R. de type immunologique), une inefficacité de l'insuline intraveineuse. L'étude de la résistance à l'insuline du sérum de la malade (selon la technique de LOWELL) a été faite: elle consiste à injecter à des lots de 5 souris une même quantité d'insuline de bœuf et de porc, soit seule, soit avec du sérum pur ou dilué de la malade; celui-ci se révèle capable de diminuer l'activité des insulines de porc et de bœuf qui lui sont additionnés (voir tableau n° 11).

Etude de la résistance à l'insuline avant THAM

Type des essais	Nombre d'animaux	Nombre des réactions	
		avec insuline de bœuf	avec insuline de porc
—	—	—	—
Témoins	5	5	3
Sérum pur	5	1	0
Sérum au 1/2	5	2	1
Sérum au 1/8	5	2	1

Etude de la résistance à l'insuline après THAM

Type des essais	Nombre d'animaux	Nombre des réactions	
		avec insuline de bœuf	avec insuline de porc
—	—	—	—
Témoins	5	5	5
Sérum pur	5	2	3
Sérum au 1/2	5	2	3
Sérum au 1/8	5	4	4

Tableau n° 11

L'insuline de porc ne donne aucun résultat; il n'y avait pas de lipodystrophies pouvant expliquer une mauvaise absorption de l'insuline.

Finalement, devant cette I.R. manifeste (240 u d'I.O. + 240 u d'I.R.) nous avons recours au THAM en perfusion intraveineuse de

9 g tous les 2 jours. Le résultat peut être lu sur le tableau d'équilibration et nous pûmes, 8 jours après la première perfusion nous contenter de 65 u ordinaires + 65 u de retard (tableau n° 12).

La malade est finalement sortie (contre notre gré) avec 68 u. d'insuline ordinaire + 68 u. d'insuline retard, pour une glycémie de 2,36 g.

L'électrophorèse montrait alors une diminution discrète des gamma-globulines et une nouvelle étude de la résistance du sérum de la malade à l'insuline montrait une action moins importante que lors de la première étude (tableau n° 11). Il faut noter également que les perfusions de THAM ont été parfaitement tolérées tant au point de vue local que général.

Fiche d'équilibration du diabète.

Date	INSULINE			SUCRE et ACETONE						GLYCEMIE	GLYCOSURIE		
	ordi- naire	retard	mixte	midi S A	soir S A	matin S A					10h30 17h	17 h 5 h	5 h 10h30
30/12	170	170	INSULINE BOULE IM	+++ 0	+++ 0	+++ 0							
1/1	170	170		+++ 0	+++ 0	+++ 0							
2	170	170	INSULINE BOULE IM	+++ 0	+++ 0	+++ 0							
3	175	175		+++ 0	+++ 0	+++ 0							
4	170	170	PCRL.	++ 0	+++ 0	+++ 0							
5	175	175	I.M.	+++	+++	+++							
6	175	175		+++	+++	+++							
7	180	180		+++	+++	+++							
8	200	200		+++	+++	+++			6,52				
9	200	200	THAM	+++	+++	+++							
10	220	220		+++	+++	0							
11	240	240		++	+++	+			3,32				
12	200	200	THAM	0	0	+							
13	160	160		0	0	0							
14	120	120	THAM	0	0	0							
15	100	100		0	0	0							
16	70	70		+	++	+							
17	65	65		++	+++	++							
18	68	68		SORTIE									

Tableau n° 12.

OBSERVATION N° 2

Mme F... B., âgée de 58 ans, présente un diabète depuis 1934, époque à laquelle on découvre une glycosurie. Le traitement est irrégulier: insuline, glucidorol, puis à nouveau insuline. Elle arrive au service en novembre 1961 avec une glycémie à 2,22 g et une glycosurie 4+; il existe des complications dégénératives de ce diabète (fond d'œil altéré, oscillations aplaties); la fonction rénale par contre est intacte.

Elle est équilibrée avec 120 u. d'I.O. + 90 u. d'I.R. et un régime hyperglucidique pour éviter les complications dégénératives.

Elle revient en janvier 1962; des doses importantes d'insuline sont alors nécessaires: 165 u. d'I.O. et 135 u. d'I.R. Malgré la baisse de la ration glucidique, les doses demeurent importantes.

Fiche d'équilibration du diabète - 2° obs. 1^{er} séjour.

Date	INSULINE			SUCRE et ACETONE						GLYCÉMIE	GLYCOSURIE		
	ordinaire	retard	mixte	midi		soir		matin			10h30 17h	17 h 5 h	5 h 10h30
18/12	140	100				++++		+++		3,48			
19	145	105		++		++++		+++		REGIME: 300g	GLUCIDES		
20	145	115		++++		++++		+					
21	145	115		++++		++++		++					
22	155	125		++++		++++		+					
23	165	135		++++		++++		+		RENTRE CHEZ ELLE			
3/1	175	72	DBI 3 comp.	0		0		+					
4	175	72		0		0		0					
5	165	68		++++		+		0		1,47			
6	170	65		0		++		++					
12	158	58	PORC	0		0		+					
13	155	55		+++		0		0					
14	158	55		+		0		0					
15	153	50		0		0		0					
16	150	48	THAM	+		0		0					
17	150	40		0		0		+					
18	120	30	THAM	0		0		0					
19	100	25		0		0		0					
20	80	20		0		0		0		1,15			

On se pose la question d'une I.R. ; on change l'insuline de bœuf contre celle de porc en associant du DBI (3 comprimés par jour). Enfin, cette malade reçoit deux perfusions de THAM ; ces 18 g de THAM (fort bien tolérés) permettent à Mme F... B. de repartir chez elle avec 80 u. d'I.O. et 20 u. d'I.R. et un régime hyperglucidique de 300 g/jour ; la glycémie est alors 1,15 g (voir feuille d'équilibration ci-jointe).

Donc il semble bien que le THAM a libéré l'insuline de ses liaisons et a permis une équilibration satisfaisante de ce diabète avec des doses modérées d'insuline.

Cette diabétique est donc rentrée chez elle ; elle revenait 9 mois plus tard pour une nouvelle équilibration, les doses d'insuline nécessaires ayant subi une nouvelle ascension (200 u. d'O. + 4 u. d'I.R.) ; dès le lendemain de son entrée, on lui passait 9 g de THAM ainsi que le surlendemain soit 18 g de THAM en tout qui suffirent à ramener les doses d'insuline à 100 u. uniquement ; la malade quittait le service après un bref séjour (4 jours) ; là encore le THAM montrait ses vertus activantes sur l'insuline plasmatiche.

Ainsi, dans ces deux observations, il s'agit indiscutablement d'insulino-résistance survenant chez des diabétiques irrégulièrement traités auparavant. Cette I.R. s'accompagne, dans le 1^{er} cas, d'une élévation des gamma-globulines et d'une diminution du pouvoir insulinique plasmatiche ; elle est très certainement d'origine immunologique.

Après échec clinique des insulines utilisées, que l'épreuve de LOWELL permettait de prévoir dans le 1^{er} cas, le THAM utilisé à des doses modérées, cependant, permet d'obtenir un succès spectaculaire, ceci par son action de rupture au niveau de la liaison insuline-protéine.

Fiche d'équilibration du diabète - 2^e obs. 2^e séjour.

Date	INSULINE			SUCRE et acetONE						GLYCÉMIE	GLYCOSURIE		
	ordi- naire	retard	mixte	midi		soir		matin			10h30 17h	17 h 5 h	5 h 10h30
				S	A	S	A	S	A				
26/9	200	4	THAM	+++		++		0					
27	200	2		+		+		0		REGIME	200	600	DES
28	190	0	THAM	+		0		0					
29	100	0		0		0		0					

Tableau n° 13

OBSERVATION N° 3

M. B. J. — Diabétique découvert en 1954 à l'occasion d'un épisode polydypsi-que.

C'est un malade très peu coopérant et effectuant de nombreux séjours hospitaliers toujours interrompus.

Son diabète présente des complications dégénératives: une rétinopathie diabétique de type V, des troubles ischiémiques au niveau des orteils du pied droit, une infection urinaire chronique.

En septembre 1962 son diabète nécessitait 130 u. d'insuline ordinaire et il existait néanmoins une glycosurie à 4 +.

Une équilibration grâce à l'endopancrine ordinaire et l'endopancrine-protamine-Zinc retard, lui permettait de repartir au bout de son séjour hospitalier avec 40 u. d'insuline ordinaire et 35 u d'insuline-retard, la glycémie étant de 2,50 gr.

Fiche d'équilibration du diabète - 3° obs.

Date	INSULINE			SUCRE et ACETONE						GLYCÉMIE	GLYCOSURIE		
	ordinaire	retard	mixte	midi		soir		matin			10h30 17h	17 h 5 h	5 h 10h30
				S	A	S	A	S	A				
15/11	95	90		+++	C	+++	0	+++	0				
16	95	90		+++	C	+++	C	++	C				
17	95	90		+++	0	+++	0	+	0				
19	80	55	PORC	+++	C	+++	0	+++	0				
20	85	60		+++	C	tr	C	+++	C				
21	85	60		+++	C	+++	C	+++	0				
25	100	75		+++	0	++	0	+++	0				
26	105	80	THAM	+++	C	+++	0	+++	C				
27	110	85		+++	C	+++	0	++	0				
28	115	85		++	0	+++	0	+++					
29	110	85	THAM	+++		+++		+++					
30	105	85	THAM	+++		+++		+					
1	110	80	THAM	+		C		+					
2	105	75	++	+++		+++		+++					
3	105	80	THAM	+++		+		+++					
4	105	80	THAM	+++		+		+++					
5	105	80	THAM	+++		0		+++					
6	105	80	THAM	+++		+++		+					
7	80	80	THAM	+		tr	tr	+++		2,02			

Tableau n° 14

Il revenait bientôt pour un nouveau séjour (le neuvième); si à l'entrée il ne recevait que 40 u. d'insuline ordinaire et 35 u. de retard, il fallut augmenter progressivement les doses pour arriver finalement à 105 u. ordinaire plus 80 u. retard.

L'insulino-résistance était donc probable; on utilisa alors chez ce diabétique des perfusions quotidiennes de THAM. Ce malade en reçut 17 soit 153 g de THAM. Il faut noter ici la tolérance générale excellente du THAM et aucun processus toxique dû à l'accumulation n'a été signalé; de même aucun accident type hypokaliémique. La tolérance veineuse locale a été bonne également; il faut cependant signaler l'apparition au cours des dernières perfusions d'une réaction type urticarienne locale.

Fiche d'équilibration du diabète - 3^e obs.

Date	INSULINE			SUCRE et ACETONE						GLYCEMIE	GLYCOSURIE		
	ordi- naire	retard	mixte	midi		soir		matin			10h30	17 h	5 h
				S	A	S	A	S	A		17h	5 h	10h30
8	80	75	THAM	++++		++		+++					
9	80	75	THAM	++++		tr		++					
10	80	75		++		tr		+++					
11	75	70	THAM	++++		++		0					
12	75	65	THAM	tr		+++		0					
13	70	60	THAM	0		0		+					
14	65	55	THAM	+++		+++		0					
15	65	50	THAM	0		0		0					
16	60	45	THAM	0		0		++++					
17	55	40		+++		++		++++					
18	55	45		++++		++++		++++					
19	60	50		+		+		+					
20	55	45		tr		0		tr					

Tableau n° 15

Les résultats quant à l'effet sur l'équilibration du diabète peuvent être lus sur les feuilles d'équilibration (Tableau n° 14 et 15). Il faut signaler que ce malade était à un régime normal.

Le résultat est finalement satisfaisant puisque chez un tel malade difficile à équilibrer et ayant nécessité jusqu'à 200 u. d'insuline de porc, l'utilisation du THAM a permis de diminuer les doses nécessaires d'insuline jusqu'à 100 u. par jour pour une glycosurie minime.

Il est non moins évident que ce résultat sera transitoire, mais cette action du THAM gardera toute son efficacité si ce malade nous revenait à nouveau insulino-résistant et en évolution acido-cétosique.

CONCLUSIONS

Il semble donc que la place du THAM soit acquise dans le traitement d'une I.R. notamment d'ordre immunologique.

La diabétologie ouvre donc ses portes à ce nouveau produit; elle l'utilisera non seulement dans le cadre de l'I.R., mais encore dans le traitement du coma diabétique avec acidocétose où les mêmes propriétés bénéfiques du THAM seront mises à contribution; c'est ce que nous verrons dans le chapitre suivant consacré à l'acidocétose diabétique et à son traitement par le THAM.

B) LE THAM ET L'ACIDO-CETOSE DIABETIQUE

1° INTRODUCTION

Les idées sur la conception du diabète ont subi une énorme évolution depuis la conception traditionnelle de MINKOWSKI jusqu'à la théorie *actuellement admise* de SOSKIN et LÉVINE (1937).

Actuellement, la pensée s'oriente de plus en plus vers la cellule, *éminence grise* de nos métabolismes; les désordres périphériques ne sont que les conséquences, les témoignages d'un trouble beaucoup plus subtil et, hélas! se dérobant encore à nos techniques d'investigation car se situant au cœur même de la cellule.

Le diabète répond à cette orientation nouvelle et son principal danger « métabolique » et vital à brève échéance, l'acidocétose, de même. Cette acidocétose ne doit pas être considérée comme une « complication » à proprement parler d'un diabète à la manière de la « complication » d'une maladie infectieuse par exemple, évoluant pour son propre compte; l'acidocétose n'est que la conséquence « logique dans le malheur et le chaos » du désordre fondamental qui

caractérise le diabète; elle en est une conséquence inévitable et parfaitement raisonnable si ce diabète n'est pas traité logiquement et « métaboliquement ».

Cette acidocétose nous intéresse car elle nous permettra d'introduire dans la thérapeutique actuellement utilisée à la Clinique Médicale A (Professeur MICHON) notre amine-tampon dont nous connaissons l'action intra et extra-cellulaire; mais avant de nous lancer dans une application thérapeutique encore expérimentale, il nous semble nécessaire avant que d'éclairer la scène, d'explorer un peu les coulisses de ce drame et de démasquer avant l'heure les principaux acteurs.

2° L'ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE

a) Rappel théorique

La théorie de l'hypertension extra-cellulaire en glucose » de SOSKIN et LÉVINE est actuellement admise par un nombre croissant de diabétologues: le glucose pénètre dans la cellule grâce à l'insuline ou à l'hyperglycémie; l'hyperglycémie n'est donc pas d'origine alimentaire chez un diabétique, mais constitue un effort d'adaptation permettant aux cellules de recevoir leur substrat énergétique nécessaire.

Nous ne parlerons pas du destin du glucose ni de la synthèse du glycogène, mais le métabolisme lipidique nous retiendra davantage car il se trouve à l'origine même du désordre qui nous intéresse. Le tissu adipeux, loin d'être « léthargique » (RÉNOLD), est le siège d'une lipolyse aboutissant à la création d'*acides gras*, permettant au foie une néoglycogénèse. Les acides gras subissent une dégradation oxydative (théorie des Béta-oxydations successives-condensations) et le terme ultime est la molécule d'acéthyl Co A. Ce terme ultime appartient également au métabolisme des glucides et des protides; trois possibilités sont alors offertes: entrer dans le cycle de KREBS, être le point de départ de la synthèse d'acides gras, ou bien, par condensation de deux acéthyl Co A, formation d'acéto-acéthyl Co A,

puis d'acide acétyl acétique, donc de « corps cétoniques », cette dernière voie n'étant pas réversible. Ces corps cétoniques (acide acétyl acétique et acide bétahydroxybutyrique) sont fortement *dissociés* et *dangereux* pour l'équilibre acido-basique; s'ils sont dangereux, ils sont par contre également utiles, et ce n'est que la prolongation et l'amplification de la céto-génèse qui est finalement néfaste; la céto-génèse en elle-même est un processus physiologique; elle permet de pallier le déficit glucidique en alimentant le cycle de KREBS, le besoin énergétique étant ainsi assuré. Mais c'est un système dangereux qui fait payer très cher sa complaisance initiale et qui peut précipiter, sans vergogne, l'organisme dans l'acidocétose par l'accumulation de corps cétoniques non transformés.

La cellule est une centrale « thermique »; en effet, l'énergie nécessaire est libérée par le passage de molécules peu stables riches en énergie à des molécules plus stables mais moins riches, tout se passant finalement comme un transfert d'hydrogène arraché aux atomes de carbone vers les atomes d'oxygène; ceci se faisant par paliers successifs, en petite monnaie (TREMOLIÈRES). Les intermédiaires sont constitués par des systèmes accepteurs d'ions H^+ et d'électrons, possédant un certain pouvoir d'oxydo-réduction. Le terme ultime de cette « conduction » est non seulement l'eau mais également le CO_2 qui, en présence d'eau et d'une anhydrase carbonique, donne de l'acide carbonique qui, lui, est dangereux pour le pH extra-cellulaire. Cette énergie libérée est vitale pour la cellule; elle permet d'entretenir sa polarisation, « source de vie ». Ces faits sont extrêmement importants car, dans le diabète, cet harmonieux édifice est bouleversé, les mouvements ioniques perturbés; à plus forte raison encore au stade de l'acidocétose; ainsi, lorsque le potassium sort de la cellule (c'est ce qui arrive dans l'acidocétose), celle-ci se dépolarise; inversement, si du Na^+ y pénètre, elle se dépolarise également (ce qui arrive aussi dans l'acidocétose). En cas d'agression cellulaire (et Dieu sait si la cellule du diabétique peut être agressée!) *il y aura donc sortie de potassium et intrusion de sodium*; la cellule

a besoin d'énergie pour lutter contre cette tendance du sodium à la pénétrer (la « pompe à sodium » de HODGKIN); c'est cette énergie qui lui manque souvent dans le diabète décompensé; son corollaire clinique sera les modifications de l'excitabilité neuro-musculaire, dans le sens de l'hypo-excitabilité, au rhéotome électronique de PLUVEN et GUIOT qui constitue ainsi un moyen d'explorer l'état cellulaire.

Les perturbations intra-cellulaires peuvent être schématisées ainsi (d'après VERT):

Excitabilité	Polarisation	Tonus	Type
—	—	—	—
normale	moyenne	moyen	repos
très diminuée	très basse	bas	acidose diabétique

Nai	Hi	Ki	Type
—	—	—	—
normal	normal	normal	repos
très élevé	très élevé	très bas	acidose diabétique

b) L'équilibre acido-basique dans l'acidocétose

Ce petit exposé de rappel avait pour but de montrer que le phénomène devant lequel nous nous trouvons, l'ACIDOSE, et contre lequel nous nous proposons de lutter, fait partie d'un tout, et n'est qu'un épiphénomène d'un plus vaste ensemble où l'essentiel se passe à l'échelon cellulaire. Il est utile de replacer l'ACIDOSE diabétique dans son contexte *familial* et de ne pas présenter les faits comme le simple tamponnement d'une acidité surajoutée. Il est hors de doute que ces mouvements ioniques, cette accumulation de corps cétoniques entraînent finalement un désordre dans l'équilibre acido-basique.

Contre les ions acides, notamment les ions H^+ , la constance du milieu intérieur est assurée, du moins à l'état normal, par des systèmes tampons; il existe, rappelons-le, des tampons INTRA-CELLULAIRES (bicarbonate de K et phosphate de K) qui maintiennent le pH cellulaire à un taux

de 6,9; les tampons extra-cellulaires comprennent le système acide carbonique-bicarbonate de Na, tel que

$$\frac{\text{CO}_3 \text{ HNa}}{\text{CO}_3 \text{ H}_2} = \frac{20}{1}$$

c'est ce système qui déterminait le pH des milieux extra-cellulaires, selon la formule classique de HENDERSON HASSELBACH

$$\text{pH} = \text{pK} + \frac{\text{CO}_3 \text{ HNa}}{\text{CO}_3 \text{ H}^- + \text{H}^+}$$

Souvenons-nous qu'en présence d'un acide fortement ionisé, il y a formation d'une part d'un sel neutre de l'acide ajouté et, d'autre part, libération de $\text{CO}_3 \text{ H}_2$ faiblement ionisé, donc moins dangereux pour le pH, se dissociant facilement en CO_2 et H_2O au niveau de l'alvéole.

Rôle des émonctoires

Les émonctoires jouent un rôle fondamental, notamment l'alvéole pulmonaire, au niveau de laquelle se fait l'élimination de CO_2 ; plus le $\text{CO}_3 \text{ H}_2$ s'accumulera dans le sang, ce qui est le cas de notre acidocétose diabétique, plus le CO_2 ira exciter préférentiellement les centres bulbaires de la respiration, d'où *polypnée* et augmentation de l'élimination du CO_2 .

Ce système est extrêmement souple; nous avons déjà vu, dans les autres applications du THAM, que celui-ci a un effet dépressif sur les centres bulbaires par suppression de cet excitant physiologique et il peut entraîner une hypoventilation néfaste en cas d'insuffisance respiratoire surajoutée.

Le rein a un rôle d'économie autant que d'excrétion de radicaux acides; il est capable de récupérer les ions Na^+ et cette réabsorption de bicarbonate est directement proportionnelle à l'acidose cellulaire comme l'ont montré PITTS,

ALEXANDER et ROBERTS; quant à l'ion H^+ il est éliminé par le truchement de l'ammoniogénèse et, d'autre part, l'élimination des phosphates à l'état de phosphates acides.

c) Conséquences de l'acidocétose

Nous avons rapidement passé en revue les différents systèmes en présence; la conséquence finale du défaut d'effet insulinique est cette cétose diabétique; les corps cétoniques

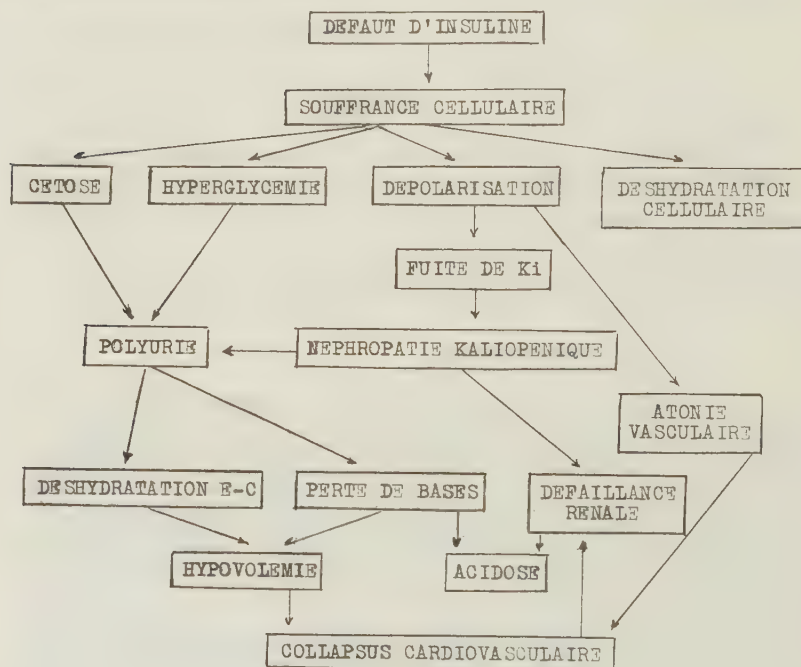


FIG. 16.

Le cercle vicieux de l'acidocétose diabétique
(d'après VERT.)

sont, certes, utiles (pour FORSHAM, ils peuvent libérer jusqu'à 1 500 cal/jour), mais il ne faut pas oublier que ce sont des acides fortement dissociés, donc dangereux pour l'équilibre acidobasique; cependant, il n'y a pas de parallélisme

entre le taux de la cétonémie et le degré de l'acidose : une acidose sévère peut s'accompagner d'une cétose modérée et inversement ; ces corps cétoniques obligent le rein à un effort épuisant d'ammoniogénèse bientôt dépassé, et l'organisme est obligé de puiser dans ses ions Na^+ d'où baisse du système tampon des bicarbonates ; la cétose, conséquence d'un trouble cellulaire, se transforme alors en *acidose* qui, elle-même, provoquera une insulino-résistance (GUEST et MACKLER) ; ceci constitue donc une suite, un cercle vicieux et nous pouvons voir ainsi la place *exacte* de l'acidose du diabétique dans la mesure évidemment où il n'y a pas de néphropathies surajoutées, ce qui est assez souvent le cas, et pose alors des problèmes thérapeutiques plus complexes (fig. 16).

Les ions ne sont pas épargnés : dans l'acidose diabétique, il y a une *Kaliopénie chronique* ; or, on connaît le rôle favorisant du K sur le métabolisme hydrocarboné et sur la synthèse du glycogène (HASTINGS) ; il faut se souvenir également que le THAM donne une fuite potassique non négligeable.

La traduction clinique de cette hypokaliémie est, rappelons-le, une hypoexcitabilité neuro-musculaire importante.

Tous ces faits conduisent à l'existence chez le sujet en état d'acidocétose, d'une *acidose cellulaire chronique* ; le pH cellulaire passe de 6,97 à 6,42 (GARDNER). Cette acidose cellulaire s'accompagne d'une *insulino-résistance intra-cellulaire* compliquant encore les choses.

L'acidose cellulaire est due au fait que quand 3 ions K^+ sortent de la cellule, 2 Na^+ et un ion H^+ y entrent. Cette acidose intra-cellulaire nous intéresse car il ne faut pas oublier l'effet de pénétration intra-cellulaire du THAM ; il permettra donc de neutraliser les ions H^+ intra-cellulaires, supprimant par conséquent l'acidose intra-cellulaire, donc levant l'insulino-résistance intra-cellulaire ; évidemment, on peut toujours objecter que le THAM s'accompagne d'une kaliopénie, mais le traitement actuellement codifié par MICHON et LARCAN comprend un apport potassique largement suffisant.

VERT, dans sa thèse sur l'acidocétose diabétique, a donné un schéma de l'ensemble des perturbations que nous allons reproduire ici :

DANS LA CELLULE

Défaut insulinique cellulaire,
Insuffisance de l'hyperglycémie palliative.
Fuite du K^+ intracellulaire : hypoexcitabilité neuro-musculaire.
Augmentation du Na^+ et H^+ .
Acidose cellulaire.
Interférence sur les phénomènes enzymatiques.
Insulino-résistance.

DANS LE SECTEUR EXTRA-CELLULAIRE

Hyperglycémie : expansion des liquides extra-cellulaires : diurèse osmotique intense.

Fuite du K^+ et Na^+ .

Cétose sanguine dangereuse pour le pH.

Ajustement par les tampons : augmentation CO_2 : polypnée : réabsorption des bicarbonates.

Dépassement de l'ammoniogénèse et perte exagérée de Na^+ .

Dégradation des systèmes tampons par intrusion I.C. du Na^+ et par fuite urinaire.

Acidose vraie et baisse du pH.

Acidose E.C. : inhibition du métabolisme glucidique et une réponse neuroendocrinienne d'agression générale.

(hypersécrétion de corticoïdes).

Donc, finalement, il y a un véritable chaos métabolique et une détresse cellulaire considérable : celle-ci est le siège d'une acidose « elle prend le Na^+ de toute part » (LABORIT) ; il y a une acidose extra-cellulaire, une rétention d'ions H^+ dans les tissus en anaérobiose du fait du collapsus cardio-vasculaire ; finalement, comme on le voit, l'acidose n'est plus uniquement imputable aux seuls corps cétoniques ; les émonctoires sont le siège d'une défaillance, le rein surtout, conduisant à l'anurie et à la rétention de radicaux acides ; nous sommes en pleine *acidose métabolique*, proprement dite d'une part, et en *acidose fixe* d'autre part.

Mesures du pH et RA

Cet ensemble de troubles internes se traduira par des perturbations d'un certain nombre de constantes physiologiques, notamment de celles qui traduisent l'équilibre acido-basique et qui nous intéressent plus particulièrement. Le moment est venu de mettre en accusation la réserve alcaline ou, du moins, la tendance qui pousse à apprécier l'intensité d'une acidose par la seule mesure de la réserve alcaline. Dans le cas de l'acidocétose diabétique, le volume du CO_2 total ou réserve alcaline va diminuer, mais l'ion alcalin, le Na^+ n'est pas perdu et peut faire l'objet d'une adaptation indépendante de l'équilibre acidobasique (LABADIE). Cette réserve alcaline, si elle rend de grands services, ne suffit pas à juger ni de la gravité de l'acidocétose, ni du besoin nécessaire à sa correction; si elle est basse, loin d'être un fâcheux pronostic, c'est au contraire le témoignage de la lutte du malade qui réagit violemment pour garantir son pH; ainsi, on peut voir des malades conscients avec une réserve alcaline à 10 vol., d'autres comateux avec une réserve alcaline à 20 vol.

Il n'existe donc aucun parallélisme entre cette mesure et le degré de l'acidocétose ou même de l'état acidobasique (MOLLER). La vraie réserve alcaline des espaces extra-cellulaires, c'est l'ion Na^+ . D'autre part, la valeur de la mesure de la réserve alcaline est des plus incertaine lorsqu'on perfuse au malade des solutés bicarbonatés, ou lorsqu'il y a une gêne à la ventilation alvéolaire.

La mesure du pH est beaucoup plus intéressante; dans l'acidocétose le pH peut baisser de façon très précoce; de 7,40, chiffre normal, il peut s'effondrer à 6,90, 6,75 même (une de nos observations); c'est une mesure qui peut être faite très rapidement et avec une quantité minime de sang, grâce à notre microméthode.

Le *déséquilibre hydrique* se manifeste par une déshydratation cellulaire constante, accompagnée d'un déficit hydrique extra-cellulaire après une courte phase d'expansion. Mais des œdèmes peuvent exister, et on aura ce tableau

paradoxal d'un malade mourant de soif et gonflé d'œdèmes; ces œdèmes peuvent être dus également à une néphronathie, une cardiopathie; on conçoit facilement l'hésitation d'administrer du Na à ces sujets; un excès d'apport sodé, d'origine thérapeutique, peut conduire d'ailleurs aux mêmes œdèmes. On voit, dans ces cas, l'avantage d'un tampon n'apportant aucun élément sodé, tel le THAM.

Quant au *déséquilibre électrolytique*, nous en avons déjà vu les modalités: le bilan humoral objectivera une kaliopénie profonde, de l'ordre de 2 à 3,5 mEq: le dosage du Cl peut être intéressant car il faut savoir que l'hyperchlorémie est un des dangers de perfusion excessive de solutés isotoniques, prolongeant alors l'acidose.

Les dosages urinaires sont nécessaires également; ils le sont d'autant plus lorsqu'on utilise le THAM qui ne perturbe, lui aussi, l'équilibre électrolytique (théoriquement).

Dans l'acidocétose, il y a une kaliurie élevée, ne diminuant que lors d'une restauration cellulaire satisfaisante; la natriurie, élevée au début devient extrêmement faible, du fait de la kaliopénie des cellules tubulaires rénales, puisque la réabsorption de $\text{CO}_3 \text{HNa}$ est proportionnelle au déficit potassique et à l'acidose cellulaire. La chlorurie suit une évolution parallèle à la natrurie.

3° LA THÉRAPEUTIQUE DE L'ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE

a) Schéma thérapeutique

Nous aborderons enfin le chapitre thérapeutique où nous pourrons ainsi placer l'emploi du THAM dans son véritable cadre et l'intégrer harmonieusement avec les autres étapes de cette restauration métabolique.

Nous en résumerons les grandes lignes: le but essentiel est, non de combattre les signes extérieurs (cela reviendrait à l'expression imagée de LABADIE de peindre les feuilles d'automne en vert pour les empêcher de tomber), mais le

trouble fondamental qui est *cellulaire*. La reprise du métabolisme cellulaire hydrocarboné est le seul moyen de rompre le cercle vicieux métabolique. Il faut donc apporter à la cellule de l'insuline, des hydrates de carbone (sous forme de lévulose de préférence), des ions (Na, K, Mg; Ca, P); il faut une volémie correcte dans un lit vasculaire tonique également. C'est à propos de la correction de l'acidose extra-cellulaire par le bicarbonate de sodium que les points de vue des auteurs ont largement différé; ces bicarbonates apportent essentiellement du Sodium, l'anion volatile qu'est le $\text{CO}_3 \text{H}^-$ étant éliminé par la voie pulmonaire. Or, l'organisme ne manque jamais de radicaux $\text{CO}_3 \text{H}^-$. Or, classiquement, l'administration de bicarbonate est basée sur la réserve alcaline, c'est-à-dire le CO_2 total, oubliant ainsi que la baisse de la réserve alcaline n'est qu'un phénomène périphérique et non un état indépendant contre lequel il faudrait lutter, augmentant ainsi de façon dangereuse les apports sodés (1 g de bicarbonate apporte 273 mg de sodium) avec les risques inhérents; le bicarbonate de sodium ne permet la correction d'une acidose que dans la mesure où il y a un déficit sodé initial; d'autre part, l'acidose cellulaire ne saurait jamais être corrigée par le bicarbonate.

KYDD, en 1933, avait déjà signalé le danger du bicarbonate et, actuellement, les adversaires du bicarbonate de sodium se font plus nombreux.

L'emploi du THAM dans l'acidocétose diabétique n'est pas né uniquement des inconvénients du bicarbonate, mais de sa propre personnalité; nous pensons qu'il peut jouer un rôle efficace à plusieurs points de vue. Il ne servirait à rien, en effet, de remplacer une substance actuellement en perte de vitesse parce que ne visant que le reflet d'un trouble, par une autre ne visant également que ce même reflet. Certes, le THAM ne tomberait déjà pas dans les mêmes défauts du bicarbonate: il n'inonde pas l'organisme d'ions Na superflus; de par ses propriétés d'accepteur d'ions H^+ , il peut tamponner une acidose métabolique extra-cellulaire avec efficacité et, sans danger, pour une cardiopathie ou une néphropathie associées. Rien que par cela il serait

largement supérieur au bicarbonate. Mais il a sa personnalité propre: il pénètre la cellule, tamponne les ions H^+ qui s'y accumulent complaisamment, lève l'acidose intracellulaire, levant par la même occasion l'insulino-résistance intracellulaire. Il supprime également l'insulino-résistance plasmatique en coupant les liaisons protéine-insuline, libérant ainsi une plus grande part d'insuline active. Il a un effet diurétique, ce qui peut être appréciable en cas d'oligurie extrême; il permet enfin aux catécholamines d'agir, car il ne faut pas oublier que l'état d'acidocétose est une agression s'accompagnant d'une réponse neuro-endocrinienne, et l'acidose ne permet pas aux substances vasopressives d'agir efficacement; donc le THAM permet de lutter, à sa manière, contre le collapsus cardio-vasculaire joint à la restauration de la volémie (plasmagel).

A quel moment donner le THAM? Nous rappellerons pour cela le schéma thérapeutique utilisé en Clinique Médicale A avec succès.

1° *A l'entrée du malade*: le plus tôt possible, 40 unités d'insuline intramusculaire.

2° *Dans la première heure*: perfusion de 1 000 à 1 500 cc de lévulose à 5 % avec par litre, 4 g de $ClNa$, 3 g de $SO_4 Mg$, 40 u. d'insuline intraveineux. Si à la première heure, la diurèse atteint ou dépasse 50 cc, dès la deuxième heure, mise en route de la solution de « réparation cellulaire » qui comprend du lévulose à 10 % avec, par litre, 4 g de phosphate de K, et selon l'état extracellulaire, 2 à 4 g de $Cl Na$, 40 u. d'insuline. Cette solution est poursuivie à un rythme variable, jugé par la clinique exclusivement.

3° *L'existence d'emblée d'un collapsus*: recommande la mise en route d'une seconde perfusion de plasma ou de succédanés (Plasmagel). Si aucun collapsus n'existe, systématiquement on passe 500 à 1 000 cc de gélatine liquide entre la 2° et la 4° heure, afin d'éviter le collapsus secondaire. En effet, la reprise extrêmement brusque du métabolisme cellulaire avec rentrée massive d'eau dans les cellules amène une chute de tension artérielle lorsque la langue s'humidifie.

Adjonction de THAM

— Cette méthode est essentiellement physiologique et réparatrice — Nous placerons la perfusion de THAM dans la 1^{re} heure, en double perfusion; nous passons 9 g en un premier temps, rapidement, puis après un contrôle du pH de la pCO₂, de la « Standard bicarbonate », nous passons ultérieurement un 2^e flacon plus lentement; soit en tout 18 g, ce qui représente une dose moyenne pour un sujet de 60 kg (300 mg par kg). Nous pourrions juger de son efficacité par la disparition de l'acidose extra-cellulaire, par la moindre durée du coma, mais il ne faut pas oublier que dans le cas présent ce n'est pas cela que l'on recherche essentiellement; le THAM s'intègre dans une thérapeutique à visée *métabolique*; et l'on peut assez difficilement extérioriser son action personnelle qui s'harmonise avec les autres procédés de restauration cellulaire. Il serait, une fois de plus, extrêmement intéressant et réconfortant pour la véracité de notre thèse, de pouvoir mesurer le pH intra-cellulaire, par une méthode simple et pratique; seulement dans ce cas, nous pourrions *réellement* juger de l'efficacité de ce composé à l'échelon cellulaire.

b) Les observations de Rees

REES et coll. se sont préoccupés plus spécialement du sort des diabétiques « décompensés » avec, en outre, une cardiopathie ou une néphropathie rendant plus que problématique leur traitement par le classique bicarbonate de Na ou lactate de Na. Le problème est, en effet, angoissant. Or, REES a constaté chez de tels malades, une correction de l'acidose, en même temps qu'une réduction marquée des doses d'insuline nécessaires; ce dernier point étant en faveur, d'une part, de la libération de l'insuline liée aux protéines, d'autre part, au tamponnement de l'acidose intra-cellulaire, permettant ainsi une meilleure utilisation du glucose par levée de l'insulino-résistance locale. Ces patients, cités par REES, sont finalement décédés, mais de leur atteinte rénale ou cardiaque. Un exemple, cité par REES

toujours, est très démonstratif; il concerne une diabétique, certes, en état d'acidocétose mais, elle, sans complications rénale ou vasculaire. Diabétique depuis 15 années, elle entre dans cet état dans le service de REES parce que négligente au point de vue administration de son insuline.

Temps (h)	Glycémie mg/%	D'après REES		Traitement
		pH	pCO ₂ mEq/l	
0	575	7,20	10,2	90 u. insuline 1 l. 0,15 M salé
3	320	7,32	21	1 l. 0,1 M salé + 0,1 M THAM
6	181	7,40	28,1	2 l. 0,1 M salé + 0,1 M THAM

Tableau n° 17

Il existe une oligurie transitoire et une azotémie attribuée à la déshydratation. Le THAM donne d'excellents résultats comme le montre le tableau que nous avons figuré. Cette malade nécessite par la suite des doses d'insuline moins importantes également, ce qui confirme les travaux d'ANTONIADES montrant la dissociation de l'insuline du complexe protidique par le THAM (fig. 17).

c) Nos observations

Notre expérience, à la Clinique Médicale A, en ce qui concerne l'utilisation du THAM dans l'acidocétose diabétique est encore limitée; pour une raison bien simple d'ailleurs, c'est que tous les diabétiques suivis par ce service sont parfaitement éduqués; il en est de même à la Clinique Médicale Infantile (Pr NEIMANN) où le coma diabétique est une rareté.

Nous présenterons cependant 5 observations d'adultes, en toute impartialité et objectivité, où le THAM fut utilisé.

OBSERVATION N° 1

Ger. Fr., 21 ans

Histoire:

Découverte du diabète en 1954; malade indiscipliné au point de vue du traitement.

Examen clinique à l'entrée:

(8 mai 1962, à 10 h. 00)

Coma profond, avec collapsus cardio-vasculaire; pli cutané +; langue sèche; hypotonie des globes oculaires; respiration de Kussmaul; areflexie tendineuse; odeur acétonique de l'haleine. En somme, déshydratation intracellulaire et extracellulaire.

Examens biologiques:

T.A.: 6,5

Dans les urines:

S: +++++

Acétone: +++++

Glycémie: 8,12 g

Urée: 1,24 g

Electrolytes urinaires:

K 1,32 g/l

Na 0,85 g/l

Cl 0,57 g/l

Electrolytes sanguins:

K 0,310 mEq

Na 2,94 mEq

Cl 3,33 mEq

Ph 6,95

R.A. 19 vol.

En somme, une *acidocétose typique*, avec troubles métaboliques sévères, un pH bas, une R.A. effondrée, signant le renoncement du malade à défendre son pH; une *hyperkaliémie* plasmatique en rapport avec la fuite potassique cellulaire.

Traitement:

Insuline 40 u. intramusculaire
40 u. intraveineux
Plasmagel 250 cc
Levulose 1 000 cc + SO₄ Mg + ClNa

10 h. 50: 9 g de THAM

pH 7
R.A. 21 vol.

11 h. 05: Signes d'éveil, ouvre les yeux, entend. La réanimation est poursuivie dans la journée, un nouveau flacon de THAM étant passé dans l'après-midi.

16 h. 00: Malade *complètement conscient*.
T.A.: 12

Urines:

S = ++
Acétone: traces

Bilan électrolytique urinaire:

Na 0,76 g
K 1,98 g
Cl 0,69 g

Bilan humoral sanguin:

Na 2,92 mEq
K 0,162 mEq
pH 7,41
R.A. 61,5 vol.

Evolution du pH et R.A. dans le temps:

	pH	R.A.
	—	—
8 mai (entrée)	6,95	19
8 mai (après 9 g)	7	21
8 mai (après 18 g)	7,41	61,5
10 mai	7,29	30,5
11 mai	7,29	33
12 mai	7,22	30
15 mai	7,21	41,5
17 mai	7,38	46

Quitte le service le 30 mai 1962 avec 55 u. O + 55 u. R.

COMMENTAIRES

Exemple typique d'une acidocétose au stade du coma; avec collapsus cardio-vasculaire, hyperglycémie notoire, glycosurie marquée, acétonurie, hyperazotémie par oligurie, acidose extra-cellulaire, effondrement du Na plasmatique (entre dans les cellules) et hyperkaliémie par sortie cellulaire. Le traitement à visée métabolique prouve son efficacité puisque 6 heures après son début, le malade était réveillé et tiré de son collapsus. Les effets, par contre, sur l'acidose plasmatique du THAM, ne semblent guère spectaculaires; il faut cependant dire que les doses administrées ont été modérées; néanmoins, on peut remarquer que le réveil définitif survient aussitôt après la 2^e perfusion de THAM; ce n'est pas une simple coïncidence: nous avons également remarqué cet effet « réveil » du THAM chez des enfants présentant une déshydratation aiguë. L'acidose provoque, en effet, une augmentation des résistances vasculaires cérébrales, donc un état d'anoxie et des troubles de la conscience. Le THAM, neutralisant l'acidose, lèvera cette résistance vasculaire et aura donc un effet de réveil. Le tamponnement de l'acidose I.C. semble jouer, ici, un rôle primordial; le retour à la conscience indiquant d'ailleurs que la cellule a retrouvé un début d'équilibre normal, tant électrolytique qu'acidobasique.

OBSERVATION N° 2

Mme P. M.

Histoire:

Entre en état de coma; langue sèche +++++; pli marqué.

Biologie:

Urines:

Sucre: +++++

Acétone: +++++

Glycémie: 7,76

Urée: 0,80

pH 6,75

R.A. 15,5 vol.

Bilan humoral:

Na 2,92 g/l
K 0,236 g/l
Cl 3,01 g/l

Traitement:

Dès le départ, on perfuse 9 g de THAM; le reste du traitement est inchangé, mais ici un collapsus irréductible s'installait et devait emporter la malade très rapidement; à noter dans cette observation l'acidose extrême, l'effondrement de la R.A. et l'hyperkaliémie.

OBSERVATION N° 3

Mme Ma... J., 76 ans

Histoire:

Diabète connu depuis 10 années; diabète difficile à équilibrer et ayant entraîné déjà plusieurs comas hypoglycémiques.

A l'entrée (au soir): Malade très obnubilée, déshydratation E.C. et I.C.

T.A.: 10

Biologie:

Glycémie: > 4 gr.

Urines:

Sucre: ++++

Acétone: +

pH **6,98**

R.A. **< 20 vol.**

(La veille, un examen pratiqué par le médecin traitant avait donné un pH de 7,10).

Urée: 2,32

Bilan humoral:

Na 2,86 g/l
K > 0,300 g/l
Cl 2,55 g/l

Par conséquent, une acidocétose manifeste, avec *hyperkaliémie* notoire et hyponatrémie.

Traitement:

Le traitement mis en œuvre (20 h. 30) comprenait :

Levulose : 5 % (500 cc)

Insuline : 20 u.

ClNa : 2 g

A 21 h. 30 : 9 g de THAM étaient passés ; aussitôt après, *le pH* passait à 7,03 et *la R.A.* à 20 vol.

Par la suite, dans la nuit, la malade présentait une tendance au collapsus, nécessitant la mise en route d'une perfusion de Plasmagel ; à 5 heures du matin, la malade se levait par deux fois et, le matin, un nouveau flacon de THAM était passé ; on notait alors :

pH **7,28**
R.A. **39 vol.**

Bilan humoral :

Na 2,57 g/l

K 0,300 g/l

Cl 2,84 g/l

Dans les urines :

Na traces

K 1,51

Cl 0,42

Glycémie : > 10 gr.

Le surlendemain, *le pH* était à 7,38, *la R.A.* à 44 vol., la glycémie à 0,92 ; alors que tout semblait s'arranger pour son diabète, un ictus emportait rapidement la malade.

OBSERVATION N° 4

M. l'Abbé C. J., 42 ans

Histoire:

Diabète vieux de 15 ans. Entre pour acidocétose.

A l'entrée (28-8-1962) :

Le malade est *somnolent*, obnubilé ; il y a la classique *polypnée*, très intense ; se plaint, dans ses moments de lucidité, d'une asthénie prononcée.

La T.A. 14/8, la langue légèrement sèche, la soif intense, l'haleine acétonique; ce malade signale des douleurs abdominales qui sont à rattacher à l'acidose; des vomissements également se produisent.

Biologie:

Le bilan biologique est alors le suivant:

Glycémie: 4,48

Urée: 0,30

pH 6,94
R.A. 14 vol.

Dans les urines:

Sucre: ++++

Acétone: +

Bilan humoral sanguin:

Na 3,05 g/l

K 0,141 g/l

Cl 3,30 g/l

Donc une acidocétose nette, avec un pH particulièrement effondré, tout comme la R.A.; on ne retrouve pas ici l'hyperkaliémie mais, au contraire, une hypokaliémie due probablement aux vomissements présentés par le malade.

Traitement:

Il est fait de:

Insuline I M 40 u.

Lévéulose 5 % .. 500 cc

Cl Na 2 gr

SO₄ Mg

Insuline I V 20 u.

A 12 h. 00: On passe 9 g de THAM, ce qui amenait le pH de 6,94 à 7,14, et la R.A. de 14 vol. à 25 vol.

Le traitement classique est continué, avec à nouveau 9 g de THAM vers 14 heures; à ce moment, la *polypnée disparaissait*, faisant place à une respiration ample et profonde, régulière; de même la douleur abdominale initiale disparaissait également.

Dans les urines, on notait alors :

Sucre : traces

Acétone : +

A 15 h. 00, soit 3 heures après son admission, on pouvait considérer le malade comme sorti de sa mauvaise passe.

Les jours suivants, on notait :

Le 29-8-1962 :

Bilan humoral :

Na 2,92

K 0,206

Cl 3,47

Le 30-8-1962 :

pH 7,32

R.A. 37 vol.

Le 31-8-1962 :

pH 7,37

R.A. 49,5 vol.

Bilan humoral :

Na 2,99

K 0,150

Cl 3,26

Commentaires : C'est ici un bel exemple d'efficacité du traitement de restauration et de réparation cellulaire, comme le montre la rapidité avec laquelle ce malade a réagi favorablement.

Les perfusions de THAM, dont la 1^{re} a été utilisée d'emblée, furent très bien supportées ; la relève d'un pH, ici particulièrement bas, s'est révélée satisfaisante.

OBSERVATION N° 5

Bast... Luc..., 32 ans

Histoire :

Diabète vieux de 5 ans ; a arrêté son traitement depuis 3 jours.

A l'entrée (13-2-1962, à 19 h. 00) :

Etat comateux, langue sèche, pli discret ; hypotonie des globes oculaires, odeur acétonique de l'haleine ; il y a une *polypnée* nette enfin, on note une aréflexie.

Biologie:

Glycémie: 9 gr
pH **6,97** (avec la microméthode)
pCO₂ **24,5** mmHg
S.B. **7,5** mEq/l
B.E. — **22** mEq

Dans les urines:

Sucre: +++
Acétone: +++

Bilan humoral:

Na 3,40
K 3,40
Cl 0,130

Traitement:

Un état de collapsus s'installant, une perfusion de plasmagel est, d'emblée, passée avec du lévulose 5 %. La T.A. étant remontée à 9, on passe alors 9 gr de THAM en 20 minutes; les résultats sont alors les suivants:

pH **7,12**
pCO₂ **22,5** mmHg
S.B. **10,5** mEq/l *
B.E. — **22** mEq *

Plasmagel, lévulose, insuline IV sont continués et, à 22 heures, un nouveau flacon de THAM était passé; *une 1/2 heures après la fin de la perfusion, le malade répondait aux incitations (pincements) et aux ordres (tirer la langue, fermer les yeux)*; à 5 h. 30 du matin on pouvait considérer le malade comme sorti de son acidocétose aiguë; la conscience était parfaite, il n'y avait plus aucun signe de déshydratation et l'*hyperventilation* avait disparu également, signe d'une bonne compensation de l'acidose.

Le 14-2-1962, au matin, les résultats biologiques étaient les suivants:

Glycémie: 9,92 gr
Urée: 1,28 gr
pH **7,22**
R.A. **41** vol.

* SB: Standart Bicarbonate.
BE: Base Excess.
(Cf. Note technique).

Bilan humoral :

Na	3,12
K	0,133
Cl	3,55

Dans les urines (900 cc) :

	Au litre	Au volume
Na	0,46	0,41
K	1,11	0,99
Cl	0,28	0,25
Ca	0,052	0,046

L'évolution par la suite était favorable, mis à part un épisode de délirium tremens (malade notoirement éthylique) et le malade quittait le Service le 24-3-1962, équilibré avec 60 un. d'insuline O. et 20 u. d'I.R.

En conclusion, état d'acidocétose très net, avec coma, collapsus, polypnée. Le THAM s'est montré efficace et il faut noter le retour à la conscience survenant immédiatement après la 2^e perfusion de THAM.

4° CONCLUSIONS

Pour conclure ce chapitre, nous pensons que le THAM remplace avantageusement les bicarbonates dans le traitement de l'acidocétose diabétique; il exerce une action métabolique s'intégrant harmonieusement dans l'ensemble de la thérapeutique métabolique; il ne faut cependant pas compter sur une correction spectaculaire et immédiate du pH; jamais nous n'avons obtenu cela; mais il faut savoir que l'action fondamentale est intra-cellulaire ici, et que la correction du trouble périphérique extra-cellulaire se fera spontanément, une fois la « centrale » cellulaire remise en marche. Nous pensons qu'il est préférable de donner le THAM d'emblée, au moment où l'acidose est à son sommet; s'il existe un collapsus concomitant, il faut d'abord restaurer l'hémodynamique par des perfusions de plasmagel, car il faut se souvenir de l'action hypotensive du THAM.

Les doses sont habituelles: 300 mg/kg; les premiers 9 gr auront intérêt à être passés rapidement (1/2 heure) avec les précautions habituelles (perfusion strictement intra-veineuse, surveillance de la tension artérielle, mesure fréquente du pH, bilans humoraux sanguins et urinaires pour pallier un éventuel déficit ionique sous l'effet du THAM. Tout ceci rentrant dans le cadre d'un service de réanimation rompu à toutes ces méthodes et dans les conditions matérielles les meilleures.

5° RÉSUMÉ

Le THAM corrige l'*acidose extra-cellulaire*, trouble « reflet », et l'*acidose intra-cellulaire*, trouble initial. De par son action sur les systèmes enzymatiques (activateur de l'hexokinase?) sur l'insulino-résistance, sur la kaliopénie, il rompt le cercle vicieux de l'acidocétose, permettant au diabétique de revenir à un fonctionnement cellulaire normal.

CHAPITRE III

Le THAM en Néphrologie

CHAPITRE III

LE THAM EN NEPHROLOGIE

A) LES ACIDOSES RÉNALES ET LE THAM.

1° Physiopathologie.

- a) Place des acidoses rénales dans le cadre des acidoses non gazeuses.
- b) Rôle du rein dans le maintien de l'équilibre acido-basique.
- c) L'acidose par défaut de filtration glomérulaire.
- d) Les acidoses par insuffisance tubulaire.

2° Biochimie des acidoses rénales dans leur ensemble.

3° Incidences biologiques et cliniques.

4° Etude clinique de l'utilisation du THAM dans l'acidose rénale.

- a) Les observations de SAMYL.
- b) Nos observations.
 - Insuffisances rénales chroniques.
 - Insuffisances rénales aiguës.
 - Néphropathies diverses.

B) PRÉVENTION DES ANURIES « ACCIDENTELLES ».

A) LES ACIDOSES RENALES ET LE THAM

I° PHYSIOPATHOLOGIE

Le rein constitue le troisième volet du tryptique agissant sur l'équilibre acido-basique (le métabolisme intra-cellulaire, le poumon en constituant les deux premiers). Cependant, d'emblée, comme le souligne à juste titre LABADIE, il ne faut pas mettre « dans le même sac », comme on le fait trop souvent « acidose métabolique » et *acidose rénale*; ces deux termes ne sont pas synonymes; l'exemple type d'une acidose « métabolique » est celui du diabète, alors que dans les acidoses rénales, le métabolisme intermédiaire n'intervient pas; « elles n'ont de métabolique que le nom » (LABADIE).

a) **Place des acidoses rénales dans le cadre des acidoses non gazeuses**

Cette question de définition étant réglée, il convient de situer exactement la place des acidoses rénales puisqu'on leur a arraché l'étiquette de « métaboliques ».

Et, c'est à ce point de vue qu'il faut, comme nous l'avons déjà dit, dans un précédent chapitre, remettre en exergue une notion fondamentale: la connaissance des troubles plasmatiques n'a qu'une valeur sémiologique, n'est qu'un reflet périphérique d'un désordre plus intime, *cellulaire*; « la notion de milieu intérieur a tellement influencé la biologie

médicale que certains paraissent oublier actuellement que c'est la cellule qui vit et non pas le milieu intérieur » (LABORIT).

Or, la vie elle-même requiert une source d'énergie, énergie provenant de l'ionisation d'atomes d'hydrogène, eux-mêmes arrachés à divers substrats (« le métabolisme cellulaire aboutit à une libération d'ions H^+ et d'électrons » LABORIT).

Mais ces ions H^+ résiduels doivent être éliminés sans cesse et c'est là qu'interviennent les liquides extra-cellulaires, d'une part, qui transigent ces résidus et les émonctoires, dont le rein, qui les éliminent.

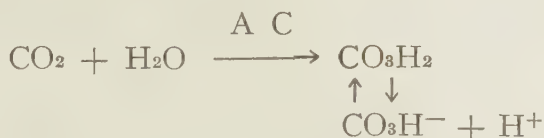
b) Rôle du rein dans le maintien de l'équilibre acido-basique

Le rôle du rein, sur lequel ORLOFF a récemment insisté, consiste à éliminer les radicaux acides en excédent (élimination des valences acides libres), maintenant ainsi le capital basique de l'organisme. Le rein s'intègre dans le cadre des moyens de défense de deuxième ligne car il demande un certain temps de latence; l'élimination d'ions acides en excès pouvant se faire cependant avec beaucoup de souplesse, de même que celle d'ions basiques d'ailleurs; les forces mises en œuvre sont celles des échanges tubulaires (TAGGART): forces de diffusion et forces actives nécessitant un apport énergétique important.

Le rein peut éliminer des acides inhabituels (processus de filtration-réabsorption, de sécrétion ou de diffusion non ionique), et surtout économiser des valences basiques et participer à l'élimination des ions H^+ par une véritable sécrétion d'ions H^+ .

On sait que l'élimination des ions H^+ est un phénomène spécifiquement *tubulaire*, pouvant se résumer à un mécanisme échangeur d'ions, les ions H^+ libérés de la cellule pariétale du tube, étant « échangés » contre les ions Na^+ présents dans le filtrat élaboré en amont. Les échanges $H^+ Na^+$ reposent, on le sait, sur l'anhydrase carbonique, méca-

nisme fondamental fournissant les ions H^+ prêts à être éliminés et les ions $CO_3 H^-$ prêts à être résorbés pour contribuer à sauvegarder la R.A.



Nous reproduisons ci-dessous un schéma de LABADIE expliquant clairement ces phénomènes tubulaires proximaux, aboutissant finalement à une élimination d'ions H^+ et à une récupération de bicarbonate et de sodium (fig. 18).

Les échanges $H^+ Na^+$ dans le tube distal se déroulent un peu selon le même processus, à la différence que l'intensité des échanges est moindre, que le phénomène actif ne serait plus un mouvement sodique mais un mouvement d'ions H^+ (« pompe à hydrogène ») et que l'accepteur d'hydrogène serait, ici, le phosphate disodique éliminé finalement sous forme de phosphate monosodique diacide.

Il faut signaler, ici, un phénomène supplémentaire: il y a un mécanisme compétitif liant la sécrétion d'ions H^+ et celle des ions K^+ (BERLINER, KENNEDY, ORLOFF). Lorsque la sécrétion d'ions K par le tubule augmente, la sécrétion d'ions H^+ diminue par exemple. Normalement, il y a égalité des ions H^+ et des ions K^+ . La diminution du pH cellulaire favorise l'excrétion d'ions H^+ et diminue celle de K et des bicarbonates; les échanges K, H, Na semblent fondamentaux pour le maintien de l'équilibre acido-basique.

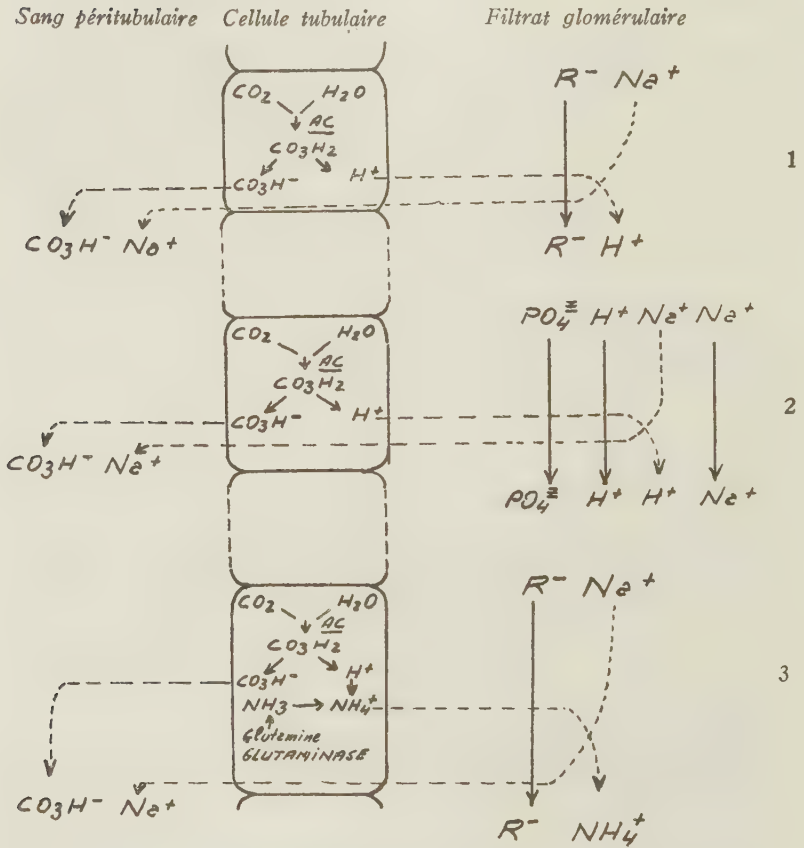
Enfin, plus en aval, se produit un autre phénomène d'échanges ioniques couplé à l'élimination azotée sous forme d'ammoniaque.

La glutaminase rénale libère, en effet, l'ammoniaque NH_3 de sa combinaison avec l'acide glutamique sous forme de glutamine; cet ammoniaque peut, ou bien diffuser passivement, ou bien accepter un ion H^+ pour former un ion ammonium NH_4 qui s'élimine en échange d'un ion Na^+ .

Ce fonctionnement tubulaire passé en revue, il est aisé de concevoir que toute altération du bon fonctionnement

rénal conduira finalement à un trouble de l'équilibre acido-basique. Nous allons passer en revue les voies qui mènent à l'acidose rénale.

FIG. 18.



Les échanges $N^+ Na^+$

1. Dans le tube proximal.
2. Dans le tube distal.
3. Dans le tube distal et les tubes collecteurs.

(D'après LABADIE.)

c) L'acidose par défaut de filtration glomérulaire

Pour que la fonction tubulaire puisse s'exercer, il faut, bien entendu, qu'il y ait un *filtrat*, ce qui suppose l'intégrité du fonctionnement glomérulaire; d'autre part, on sait également que le glomérule laisse filtrer normalement les acides organiques du plasma qui sont éliminés tels que. Or, en cas d'insuffisance, les valences acides s'accumulent et toute la régulation de l'équilibre acido-basique repose alors sur la possibilité des tampons organiques et celle du poumon. Ces systèmes arrivent à saturation (baisse de la R.A.), la $p\text{CO}_2$ se maintenant à la normale par le jeu d'une hyperventilation pulmonaire, et le pH sera plus ou moins abaissé selon la valeur de la compensation. Ceci n'étant valable que pour un métabolisme cellulaire encore normal, ayant possibilité de réagir efficacement afin d'assurer sa sauvegarde. Sinon tous ces mécanismes sont faussés et les échanges d'ions n'obéissent plus au mécanisme décrit; c'est ce que nous retrouvons au stade décompensé de la néphrite chronique ou de l'anurie, ou dans le rein du choc, pour ne citer que les principaux cas intéressés par notre thérapeutique à visée anti-acide (THAM). Il est bien évident que cette thérapeutique est « classiquement » symptomatique puisque visant un désordre plasmatique final; cependant avec l'introduction du THAM, dont nous avons déjà mis en lumière les propriétés de pénétration intra-cellulaire, nous pouvons espérer être moins superficiel et exercer une action sur le *primum movens*, *la cellule et son acidose intra-cellulaire*.

Pour être complet, dans le cadre des acidoses rénales nous citerons également:

d) Les acidoses par insuffisance tubulaire

Ici, il y a insuffisance des cellules tubulaires à assurer leur mécanisme d'échanges d'ions. Il s'ensuit non pas une rétention d'acides mais un défaut de production et donc de réabsorption de $\text{CO}_3 \text{H}^-$; ici donc, l'acidose résulte, non d'une invasion d'acides, mais d'un déséquilibre d'une $p\text{CO}_2$

maintenue normale par une fonction pulmonaire intacte, et un taux de bicarbonate par trop insuffisant.

Les acidoses tubulaires sont dues, le plus souvent, à des insuffisances congénitales du tube urinifère; le type même en est l'*acidose rénale hyperchlorémique* (syndrome d'AL-BRIGHT) bien connu des pédiatres. Thérapeutiquement, *elle ne nous intéresse pas* puisque leur trouble humoral doit être corrigé uniquement avec des sels de soude (citrates, lactates) ou du bicarbonate de sodium, puisque ces malades éprouvent des difficultés à en élaborer à partir du CO_2 que le métabolisme intermédiaire met à leur disposition.

Cependant, il existe également des insuffisances tubulaires acquises: néphrites ascendantes, par infection urinaire chronique ou malformation (rein polykystique par exemple) plus ou moins surinfectée; l'allure générale est celle d'une néphrite chronique banale mais avec des anomalies telles que l'hyperchlorémie, l'hypokaliémie (du fait du caractère compétitif entre l'exclusion des ions H^+ et celle des ions K^+ il y aura une fuite potassique d'autant plus grande que le rein exporte moins d'ions H^+).

2° BIOCHIMIE DES ACIDOSES RÉNALES DANS LEUR ENSEMBLE

Finalement, les acidoses rénales revêtent le tableau sémiologique de l'acidose fixe (« ex » acidose métabolique), c'est-à-dire:

Réserve alcaline basse,
pH normal ou légèrement abaissé,
p CO_2 abaissée ou normale.

L'*acidose glomérulaire* (anurie, mal de Bright) qui nous intéresse plus particulièrement dans le cadre présent, s'accompagne d'une hypochlorémie et d'une élévation de tous les ions typiquement intra-cellulaires: K (avec parfois une véritable intoxication potassique: Mac NAUGHTON et BURCHELL), phosphates et sulfates.

L'*acidose tubulaire* fournit un syndrome inverse: les phosphates et les sulfates sont normaux, le chlore est élevé, le *potassium abaissé*; dans ce cadre, nous intéressent les insuffisances tubulaires acquises comme dans l'une de nos observations, par infection liée à un rein polykystique.

3° INCIDENCES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Devant cette accumulation de radicaux H^+ , d'acides organiques par un rein défaillant, il n'est évidemment question, dans l'état actuel de nos possibilités, que d'une thérapeutique « symptomatique ». On ne peut rendre à un *brightique* un rein à valeur fonctionnelle normale; par contre devant un anurique, en plus de l'éventuel traitement étiologique, il est logique de lutter contre l'acidose essentiellement néfaste; car celle-ci a un retentissement profond sur les grandes fonctions.

1° L'acidose stimule les centres respiratoires, provoquant une hyperventilation (polypnée de l'acidosique), qui induit elle-même une *alcalose gazeuse* de compensation.

2° La fonction rénale restante est elle-même touchée; si l'acidose semble stimuler l'activité rénale anti-acides, par contre, lorsque l'apport métabolique est insuffisant (cas des insuffisants rénaux au stade d'hyperazotémie), seules les forces de diffusion joueront un rôle et le transfert actif cessera. D'ailleurs, les phénomènes de sécrétion tubulaire sont souvent diminués par l'acidose (JENSON, TOBIAS). Il faut savoir également qu'une acidose intra-cellulaire stimule la réabsorption de bicarbonate et, de ce fait, pourrait créer une alcalose métabolique extra-cellulaire, le tout joint à une perte de K i; à ce propos d'ailleurs, nous rappellerons l'existence d'alcaloses métaboliques faisant suite à certaines acidoses traitées par les bicarbonates; la surcharge en bicarbonate accroît l'excrétion potassique et le déficit potas-

sique diminue la réabsorption des chlorures et la filtration glomérulaire, et peut même exagérer la réabsorption de sodium.

3° L'acidose rénale peut diminuer l'excitabilité neuronale, provoquer un collapsus, entraîner *une insuffisance hépatique, une hypotonie intestinale*.

4° Dans l'acidose rénale vraie, il y a une souffrance cellulaire, exagération de la fuite potassique, une libération de K, de P, un catabolisme protéique et, finalement, une *dépolarisation cellulaire*, véritable mort de la cellule.

5° L'acidose a un rôle aggravant sur les perturbations de la glycolyse et *l'inhibition de l'insuline et de l'hexokinase par l'acidose* est à retenir. GUEST, MACKLER, KNOWLES ont ainsi étudié les perturbations enzymatiques accompagnant une acidose expérimentale par chlorure d'ammonium.

6° L'acidose et le métabolisme de NH_3 sont liés (LABORIT) et l'acidose s'accompagne d'une augmentation de NH_3 total et d'une diminution de la pression partielle de NH_3 .

*
**

La lutte contre cette acidose fixe non gazeuse rénale doit donc s'intégrer dans le traitement d'une anurie, d'une insuffisance rénale; nous avons vu les dangers de l'utilisation, en pareil cas, d'un excès de bicarbonate d'autant que le métabolisme sodé est déjà perturbé; il a donc semblé logique d'appliquer l'utilisation du THAM à ces acidoses; il est inutile de revenir maintenant sur les propriétés du THAM mais, d'emblée, on peut dire que l'administration de THAM corrige rapidement l'acidose comparativement aux résultats obtenus avec le bicarbonate ou le lactate de soude. Comme la rétention sodée et l'insuffisance cardiaque fréquente chez de tels sujets limite ou contrindique l'usage d'agents sodés, l'intérêt du THAM semble réel; cependant, nous verrons que l'utilisation du THAM implique certaines réserves.

4° ETUDE CLINIQUE
DE L'UTILISATION DU THAM
DANS L'ACIDOSE RÉNALE

a) Les observations de Samiy

SAMIY s'est particulièrement attaché à l'étude de l'utilisation du THAM dans diverses néphropathies s'accompagnant d'une acidose; nous-même avons employé à la Clinique Médicale A le THAM chez une douzaine de malades.

Il ne faut pas s'attendre à des résultats spectaculaires; vaincre temporairement une acidose métabolique au cours d'un mal de Bright n'est pas une victoire majeure; le processus morbide continuera par la suite; aussi, les statistiques se soldent par un taux de mortalité élevé; mais l'anurie tirera plus de profit de l'utilisation du tampon car, bien souvent, une restitution *ad integrum* peut se produire, le cap difficile une fois passé.

Les cas de Samiy

Il « sélectionne » 5 malades présentant tous une acidose sévère, épiphénomène d'une défaillance rénale notoire; l'étude en fut minutieuse: pH et CO₂ total furent déterminés avant et après administration de THAM, ainsi que 24 heures après; les bilans humoraux furent nombreux, connaissant le retentissement possible du THAM sur le taux des électrolytes.

CAS n° 1. — C'est une femme de 47 ans, présentant une poussée évolutive d'une glomérulonéphrite chronique hypertensive; nausées et vomissements, tension artérielle à 20/12; fond d'œil altéré (hémorragies en flammèches), gros cœur, encombrement des deux bases pulmonaires; protéinurie, cylindrurie, oligurie (150 cc/24 h.); une acidose sévère est jointe à ce tableau classique (*pH* à 7,05) pour un CO₂ total de 8,8 mM/l. La malade reçoit en 30 mn 250 cc de THAM 0,3 M. On notait alors une légère amélioration du pH, une augmentation plus marquée du CO₂ total de 8,8 à 11,5 mM/l); mais l'état général continuait à se dégrader, et 24 heures après, la malade mourait. Les électrolytes ne furent pas modifiés par l'utilisation du THAM.

CAS n° 2. — Il s'agit d'un homme de 55 ans porteur d'un mal de Bright jusque là bien compensé: débute sa décompensation par une hypertension artérielle et une défaillance cardiaque motivant un traitement par digitaline et Diamox; à la suite de cela, il se développe une azotémie progressive; il y a une polypnée de Kussmaul, attestant une acidose, les fonds d'œil sont altérés, le cœur élargi, la protéinurie élevée. 1.000 cc de THAM 0,3 M sont perfusés en 4 heures; si le pH et le CO₂ total s'amélioraient nettement (le pH passait de 7,24 à 7,50): voir fig. n° 19) le malade devait cependant



FIG. 19.

Effets du THAM sur le pH, bicarbonates et électrolytes sanguins.

décéder, avant même que l'on puisse pratiquer une dialyse, et dans un état d'hyperkaliémie survenant 18 h. après la perfusion de THAM.

Nous résumons sur le tableau ci-dessous l'histoire de ce malade:

<i>Clinique</i>	Asthénie, dyspnée d'effort.
<i>Examen</i>	T.A. 17/11; Kussmaul; rétinopathie stade III; cardiomégalie.
<i>Biologie</i>	Protéinurie ++++; cylindres granuleux.
<i>Diurèse</i>	800 cc/24 h.
<i>Diagnostic</i>	Mal de Bright.
<i>Complications</i> ...	Hyperkaliémie 18 h. après THAM.
<i>Résultat</i>	Mort.

CAS n° 3. — Malade présentant une glomérulonéphrite aiguë post-angineuse; à son entrée à l'hôpital (le Peter Bent Brigham Hospital), il est obnubilé avec une respiration de Kussmaul; la T.A. est à 17/8; il présente une défaillance cardiaque et une fibrillation auriculaire; le 2^e jour, il reçoit *deux litres de THAM 0,15 M* en 24 heures; le pH passait de 7,28 à 7,38 et le CO₂ total de 13,5 à 20 mM/l. On notait une amélioration clinique, une baisse de l'azotémie, quand vers le 16^e jour, il présentait subitement une hémiparésie droite, avec pneumonie de déglutition, arrêt cardiaque et mort. Auparavant, lors de la perfusion de THAM, les bilans humoraux n'avaient montré *aucune perturbation* due au THAM proprement dit (voir tableau ci-dessous).

	Avant THAM	Après THAM	48 h. après
Na	130 mEq/l	128	130
K	5,1	5,6	5,4
Cl	97	98	94
Urée	1,31 gr	1,55 gr	1,70 gr

Nous noterons au passage l'hyponatrémie, l'hypochlorémie, et l'hyperkaliémie (modérée), « tryptique » humoral des insuffisances rénales.

CAS n° 4. — Cette observation concerne un diabétique (diabète vieux de 14 ans) et chez qui se développe un syndrome de Kimmelstiel Wilson; une oligurie progressive ouvre la scène, joint à une asthénie, une somnolence bien typique de l'hyperazotémie et une diarrhée persistante depuis 48 h. (déperdition électrolytique).

Le sujet est dans un état sévère, très déshydraté, avec une po-

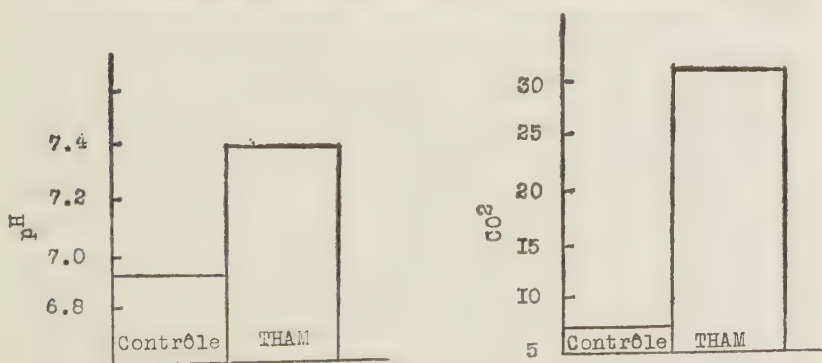


FIG. 20.

Effets du THAM sur le pH et les Bicarbonates,

lypnée évoquant l'acidose; la T.A. est à 16/8 et il y a une rétinopathie avec hémorragies en flammèches; gros cœur, en outre. Au point de vue biologique, la glycémie est à 9,75 gr, il y a une protéinurie, et la diurèse est faible (200 cc/24 h). Un début de traitement à base d'insuline et de sérum salé est alors commencé; mais devant l'acidose persistante (pH à 6,92) (fig. n° 20), on passe du THAM à raison d'un litre d'une solution 0,3 M en 12 h. *Le pH se relève à 7,36* et le CO_2 total passe de 6 à 28 mM/l. Autre élément positif et qui prouve bien les propriétés diurétiques du THAM: la diurèse passe de 100 à 700 cc/24 h., le malade sort de son état comateux; on pouvait croire à une issue favorable, mais malheureusement, pour lui et pour SAMYI, il retombait dans le coma et l'oligurie, pour finalement mourir au bout du 7^e jour.

CAS n° 5. — C'est le cas d'une nécrose corticale survenant à la suite d'un choc obstétrical avec hypertension artérielle, chez une femme de 35 ans, en anurie progressive depuis 9 jours; une acidose complète le tout: pH à 7,22; 500 cc de THAM 0,6 M furent passés en 4 h., amenant une restauration du pH à 7,44 et de la CO_2 à 15 mM/l (contre 8 auparavant). Ici encore, il faut noter la survenue d'une *hyperkaliémie* s'accompagnant de nausées, vomissements, obnubilations, électrocardiogramme du type hyperkaliémie; la kaliémie était alors de 7,7 mEq/l. Une épuration extra-rénale fut nécessaire pour lutter efficacement contre cette inflation potassique. Finalement l'évolution fut favorable et la malade put retourner chez elle.

Nous avons reproduit un tableau de SAMYI résumant ces 5 observations (fig. 21), en ce qui concerne les résultats biologiques et les modalités perfusionnelles. SAMYI pouvait tirer un certain nombre de conclusions, notamment en ce qui concerne une des complications éventuelles résultant de l'emploi du THAM: l'hyperkaliémie; il est d'ailleurs assez difficile d'apprécier la responsabilité du THAM dans le cas des néphropathies entraînant un retentissement fonctionnel sévère, tels l'insuffisance rénale ou l'anurie extrême. Cependant, dans un des 5 cas, le malade avait une diurèse satisfaisante et une kaliémie normale (cas n° 5) pouvant donc constituer une référence de base certaine; la perfusion de THAM entraîna en moins de 12 heures une oligurie et une hyperkaliémie, ainsi qu'une hyperazotémie; il faut retenir que la solution de THAM fut passée rapidement; quant au mécanisme exact de l'origine de cette hyperka-

liémie consécutive à la perfusion rapide des malades avec une néphropathie sévère, il n'est encore connu exactement.

Une étude expérimentale, effectuée sur des chiens ayant une ligature bilatérale des uretères, montrait que des perfusions de doses élevées de THAM entraînaient alors une sé-

Tableau n° 21

Cas	Diagnostic	Diurèse (ml/24 h)	THAM	Durée de perfusion	Variations du pH	des Bic.
—	—	—	—	—	—	—
N° 1	GN aiguë (1) ...	150	9 g	30 mm	+ 0,02	+ 2,5
N° 2	Mal de Bright (2).	800	36	4 h	+ 0,26	+ 10,5
N° 3	GN aiguë	1 600	36	24 h	+ 0,10	+ 7,2
N° 4	Néphropathie dia- bétique	100	36	12 h	+ 0,44	+ 22
N° 5	Nécrose corticale bilatérale (3) ..	1 100	36	4 h	+ 0,22	+ 7

Complications: (1) et (2) Hyperkaliémie; (3) Hyperkaliémie et oligurie.

*Résumé des observations de SAMYI traitées par THAM
(SAMYI)*

rière hyperkaliémie. Nous avons déjà vu antérieurement (effets du THAM sur la fonction rénale) que le THAM exerçait une action directe sur la cellule tubulaire et que le potassium serait éliminé par les cellules des tubes rénaux pour remplacer les ions H^+ dans le mécanisme d'échange $H^+ Na^+$ du tube distal; d'où finalement une kaliurie élevée; nous savons également que 90 % et même 100 % du potassium filtré peuvent apparaître dans les urines dans certains cas; d'où provient tout ce potassium? Il y a un mouvement électrolytique des tissus vers les espaces extra-cellulaires, et c'est notamment le cas du K; la correction *trop rapide* de l'acidose augmente encore la fuite potassique; EPSTEIN

avait d'ailleurs réalisé une expérimentation dans ce sens. En ce qui concerne la pathologie rénale, il ne faut pas oublier que ces malades vont se trouver dans l'incapacité d'éliminer tout ce potassium en surcroît, soit parce qu'il y a une anurie complète, soit parce que le rein est pratiquement détruit au point de vue fonctionnel; la kaliémie augmentera donc.

Il faut également retenir l'avantage certain que constitue la possibilité qu'assure le THAM de combattre une acidose sans apport sodé, pouvant être parfois catastrophique; les insuffisants rénaux ont souvent une hypertension ayant entraîné un retentissement cardio-vasculaire à la longue; d'autre part, le THAM n'est pas cause comme les bicarbonates de sodium de certaines alcaloses métaboliques dangereuses, par surcorrection.

SAMY préconise une dose optima de THAM dans ces cas précis: au maximum 500 mg/kg d'une solution 0,3 M et, il faut insister sur ce point, *perfusés lentement en 24 heures* avec une surveillance régulière de la diurèse, de la kaliémie, de l'azotémie et ce, pendant une période de 48 heures encore après la perfusion du THAM.

b) Nos observations

Nous avons, en Clinique Médicale A. utilisé le THAM dans les acidoses métaboliques relevant de diverses altérations rénales: anurie (5 cas) d'origine thérapeutique notamment (erreur de groupage, lavage à l'eau distillée après résection endoscopique de prostate), insuffisance rénale chronique, glomérulonéphrite aiguë maligne, rein polykystique. Nous rapportons, ici, ces diverses observations, nous réservant les commentaires ultérieurement.

α Insuffisances rénales chroniques

OBSERVATION N° 1

TH... Robert, 29 ans

Antécédents:

Glomérulo-néphrite il y a 15 ans, réformé avec le diagnostic de néphrite chronique avec légère touche hypertensive.

Histoire de la maladie:

En janvier 1961, apparition de vomissements, de diarrhées; asthénie intense, syndrome confusionnel, oligurie légère, albuminurie massive, anorexie; l'ensemble de ces signes évoquant par conséquent une hyperazotémie.

A l'entrée:

Arrive au stade ultime de sa néphrite chronique; état général extrêmement médiocre, pâleur de cire, confusion psychique; les vomissements sont toujours fréquents, il n'y a pas d'œdèmes.

Biologie:

On retrouve la triade caractéristique faite d'*hyperkaliémie* (0,216 g) d'*hyponatrémie*, d'*hypochlorémie*. L'azotémie s'élevait à 5,92 g et un état d'acidose sévère existait puisque le *pH* était à 7,04 pour une *R.A.* de 21 volumes.

Traitement:

En plus de la réanimation habituelle de tels malades, nous avons combattu l'acidose par des perfusions de THAM. Les résultats furent les suivants:

	Avant	Pendant	Après	Soir	Lend.
	—	—	—	—	—
<i>pH</i>	7,17	7,27	7,35	7,33	7,20
<i>R. A.</i>	23 vol.	27 vol.	30 vol.	30 vol.	24 vol.

Les bilans humoraux pratiqués ultérieurement ne montraient aucune perturbation imputable au THAM.

Evolution:

Elle fut défavorable, le malade s'enfonçant dans le coma urémique (urée > 7 g) et décédait finalement.

OBSERVATION N° 2

BIN... Claude, 27 ans

Histoire actuelle:

Sujet jeune, présentant déjà une néphrite chronique, secondaire à une glomérulo-néphrite aiguë contractée durant son service militaire. Evolution aiguë actuellement, avec hypertension (21/9).

Biologie (à l'entrée):

Urée: 3,36 gr

Bilan humoral :

K 0,257 gr
Na 3,05
Cl 3,19

donc une hyperkaliémie, une hyponatrémie, une hypochlorémie.

pH 7,17
R.A. 46 vol.

La V.S. était alors à 87/132

Traitement :

En plus du traitement habituel, il a semblé avantageux d'utiliser le THAM, car l'acidose « métabolique » était sévère ; les résultats en furent les suivants :

	Avant perfusion	Après perfusion	Le lendemain
pH	7,32	7,35	7,38
R. R.	35 vol.	42,5 vol.	51 vol.

Evolution :

Elle fut également défavorable et le malade devait finalement décéder dans un tableau hémorragique.

OBSERVATION N° 3

COL... Claudine, 25 ans

Histoire :

Néphrite chronique post-scarlatineuse, ayant un caractère hyperazotémique, mais non hypertensif.

A l'entrée (12-9-1961) :

Pâleur intense ; asthénie profonde ; vomissements fréquents ; douleurs épigastriques.

Biologie :

Urée : 3,60 g
Protéinurie : 2,80 g
Hyperkaliémie : 0,236 g

Acidose « métabolique »:

Le 13-9-1961	Le 18-9-1961
pH 7,20	pH 7,22
R.A. 33 vol.	R.A. 37,5 vol.
V.S.: 98/136	

Traitement:

En plus de la réanimation habituelle (régime hypoprotidique, hyposodé, hypercalorique (glucose et lipides intra-veineux), elle reçoit du THAM; les résultats sont les suivants:

	En cours d'injection	Après injection	9 jours après
	—	—	—
pH	7,26	7,33	7,33
R.A.	35 vol.	39 vol.	37 vol.

Un bilan humoral fut pratiqué avant et après la perfusion de THAM; il donne les chiffres suivants:

	Avant	Après
	—	—
Na	3,01	2,94
K	0,190	0,176
Cl	3,55	3,40
Urée	2,70	

Evolution:

Sort stabilisé, le pronostic lointain étant évidemment très réservé.

OBSERVATION N° 4

SAM... Stéphane, 56 ans

Histoire:

Glomérulo-néphrite aiguë, maligne, d'étiologie infectieuse probable, s'accompagnant de complications neuro-psychiques, de péricardite et d'un OAP terminal; la vérification nécropsique confirme le diagnostic de glomérulo-néphrite subaiguë.

Biologie:

Urée: 2,55

Bilan humoral :

Na	2,99	puis 0,236
K	0,216	puis 3,05
Cl	3,51	puis 3,55

donc une kaliémie augmentant progressivement, une hyponatrémie, une légère hypochlorémie.

Une acidose fixe sévère :

pH	7,19
R.A.	30 vol.

Traitement :

Le THAM est inclus dans la thérapeutique générale, et donne les résultats suivants :

	Avant THAM	Après THAM
	—	—
<i>pH</i>	7,09	7,17
<i>R.A.</i>	21,5 vol.	29 vol.

Un bilan humoral fut pratiqué avant et après la perfusion de THAM.

	Avant THAM	Après THAM
	—	—
Na	2,72	2,78
K	0,237	0,220
Cl	2,91	3,19

Un bilan électrolytique urinaire est également pratiqué avant et après :

	Avant THAM	Après THAM
	—	—
Na	1,05 g/l	0,85
K	1,18	1,06
Cl	3,27	2,57
Ca	0,072	0,070
Urée	6	7,60

Evolution :

Malgré les efforts de réanimation, décès dans un tableau d'OAP.

Commentaires :

Nous avons donc étudié 4 observations de néphrite chronique, dont 3 survenant chez des sujets jeunes. Le tableau clinique et biologique en est presque stéréotypé. Dans tous les cas, nous avons trouvé une acidose fixe non gazeuse sévère; l'état général de ces malades étant, en outre, des plus médiocres puisque finalement, sur ces 4 malades, 3 sont décédés; le pronostic de la 4^e étant réservé. Il ne fallait donc pas s'attendre, ici, à une démonstration éclatante du THAM sur l'évolution clinique; il n'a pas cette prétention, se contentant et non sans mérites, de tamponner l'acidose dont nous avons vu dans les pages précédentes l'action néfaste. Le THAM ne peut agir dans ce contexte morbide de façon optimum car il se trouve devant un rein lésé, peu souple, dont la valeur fonctionnelle est quasi nulle. Dans tous les cas, néanmoins, l'acidose a été temporairement neutralisée et avec des doses qui sont loin d'atteindre celles de SAMIV puisque, bien souvent, nos malades reçurent, au maximum, deux fois 9 g de THAM dans la journée; nous sommes loin d'atteindre les quantités de l'ordre du litre qu'utilisait SAMIV. Il faut noter également que nous n'avons pas répété les perfusions au cours de l'évolution de la maladie, nous contentant (à tort peut-être) de restaurer l'équilibre acido-basique que lorsqu'il se trouvait au plus bas.

Nous avons contrôlé l'éventuel retentissement du THAM sur l'équilibre électrolytique: nous n'avons jamais obtenu ni d'hyperkaliémie, ni d'élimination massive de K.

Les perfusions furent parfaitement tolérées, et il n'y eut aucun incident type hypoglycémique, hypotensif ou respiratoire. Il n'y eut non plus aucun phénomène consécutif à une rétention sodée excessive conduisant à une alcalose métabolique comme cela aurait pu se produire avec les bicarbonates, d'autant que ces malades étaient quelquefois hypertendus (obs. 1, 2, 4) et auraient très mal supporté une inflation sodée thérapeutique. Nous pouvons donc conclure en pensant que le THAM a une place dans la réanimation

médicale de l'insuffisance rénale, en voie de décompensation, et qu'il permet de lutter avec efficacité contre une acidose fixe dangereuse.

β Insuffisances rénales aiguës

OBSERVATION N° 5

MUN... Edmond, 67 ans

Histoire:

Prostatectomie puis rinçage à l'eau distillée de la cavité péritonéale et de la cavité vésicale; ces manœuvres entraînent, au bout de quelques jours, l'apparition d'une oligurie puis d'une anurie. Cette étiologie d'une anurie est d'ailleurs intéressante, et il faut se rappeler les accidents d'hémolyse liés à la perfusion de solutions hypotoniques ou d'eau distillée, ainsi qu'au lavage à l'eau ordinaire après résection endoscopique prostatique.

A l'entrée:

Malade encore conscient; présente un ictère intense; hoquet.

Biologie:

Hyperazotémie (> 3 g)
Hyperkaliémie (0,310)
Hyponatrémie (2,78)
Hypochlorémie (2,84)

Acidose fixe modérée:

pH 7,32
R.A. 38 vol.

Traitement:

Peu après son entrée au service, il reçoit 9 g de THAM, puis le lendemain, préparatifs en vue d'une épuration extra-rénale (rein artificiel); en cours de dénudation veineuse, survenue d'un arrêt cardiaque irrécupérable où le facteur hyperkaliémique semble avoir joué le rôle essentiel.

Il faut noter que le THAM a été donné, ici, dans un double but: combattre une éventuelle acidose consécutive à l'anurie, d'autre part, favoriser l'élimination des pigments qui peuvent être nocifs pour les tubules; c'est pourquoi le THAM est également préconisé dans le crush syndrome.

OBSERVATION N° 6

T... Gilbert, 27 ans

Histoire:

Anurie post-transfusionnelle, en cours d'une simple intervention pour fracture de jambe ; au cours de l'anesthésie, perfusion de 2 flacons de sang dont 1 incompatible (malade A, flacon AB) ; hémolyse immédiate avec hémoglobinurie, chute tensionnelle discrète, oligo-anurie quasi immédiate.

Biologie:

Au 2^e jour de l'anurie :

Azotémie: 1 g
Bilirubine indirecte: 35 mg
Cl 3,19 mg
Na 3,05 mg
K 257 mg

pH 7,2
R.A. 20

Traitement:

On perfuse du THAM, tant en fonction de l'acidose que des conséquences rénales de l'hémo-globinurie ; la correction sera rapide (pH 7,3 ; R.A. 28 vol.) et l'évolution favorable par la suite.

OBSERVATION N° 7

SP... Emile, 53 ans

Histoire:

Sujet athéromateux chez lequel une aortographie est pratiquée dans le but de dépister une éventuelle sténose artérielle (douleurs artéritiques au niveau des membres inférieurs) ; dans les suites immédiates de cet examen, oligurie progressive puis anurie complète.

A l'entrée (16-3-62):

Malade subcomateux, avec des vomissements noirâtres ; il n'y a pas d'hypertension ni d'œdèmes.

Biologie:

L'azotémie était supérieure à 2 gr et, 3 jours après, se fixe à 4,04 g. Le bilan humoral objectivait une hyperkaliémie, une hypochlorémie et une hyponatrémie, c'est-à-dire le bilan typique de toute anurie.

Traitement:

D'emblée, le 1^{er} jour, on passait du THAM et on commençait la réanimation habituelle des anuries (notamment lipides I.V., apport énergétique, etc...).

L'évolution du pH et de la R.A. était la suivante, après l'emploi du THAM:

	1e 20-3-62	21-3-62	24-3-62
	—	—	—
pH	7,36	7,40	7,29
R.A.	31 vol.	43 vol.	38,5 vol.

Un bilan humoral était pratiqué le jour même de la perfusion de THAM et le lendemain; les résultats en furent les suivants:

	Avant	Après
	—	—
Na	2,92	3,12
K	0,250	0,257
Cl	3,26	2,94

Malgré l'anurie complète, en début, il n'y avait pas d'acidose nette; elle commençait à se manifester que vers la fin de l'évolution, marquant alors le début de la décompensation. Une E.E.R., devant l'état comateux du malade était pratiquée le 21-3-1962, permettant de ramener l'azotémie à 1,65 g.

Evolution:

L'évolution se faisait irréversiblement vers l'hyperazotémie, et une 2^e E.E.R. étant jugée inutile, le malade était renvoyé chez lui dans un état gravissime avec une azotémie à 4,40 g.

OBSERVATION N° 8

DER... Gérard, 20 ans

Histoire:

Jeune militaire, ayant subi une intervention dans un hôpital militaire de Metz pour un syndrome occlusif en rapport avec un EOA rectal. Présente dans les suites opératoires un état de choc avec anurie.

A l'entrée (25-2-1962):

Etat général extrêmement médiocre; T.A. nulle, ce qui contrindique une éventuelle séance de rein artificiel; sujet cyanosé en outre.

Biologie:

Urée: 2,45 g
Hématocrite: 600/400
Na 3,25
K 0,243
Cl 3,12
Diurèse: nulle

Traitement:

Devant cet état d'anurie et ce syndrome biologique évocateur, une réanimation énergique est mise en route comprenant, outre des analeptiques majeurs, de l'hémisuccinate d'hydrocortisone, des solutés glucosés hypertoniques, du THAM à raison de 2 fois 9 g.

Le 26-2-1962, les résultats étaient les suivants:

Urée: 3,60
Na 2,99
K 0,213
Cl 3,26
pH 7,25
R.A. 30 vol.

Il y avait donc une acidose fixe marquée qui devait être plus sévère encore avant le passage des 18 g de THAM.

Evolution:

Malgré la thérapeutique, ce jeune malade décédait rapidement dans un état de collapsus. La vérification nécropsique montrait des lésions rénales évoquant les lésions viscérales du choc.

OBSERVATION N° 9

TSCH... Yvette, 35 ans

Histoire:

Tentative d'avortement; le lendemain, tableau de septicémie du post-abortum avec hémolyse: température à 40°, frissons, vomissements, tableau hémorragique, ictère, oligurie et hématurie.

A l'entrée (le 31-1-62):

Pâleur avec ictère cutané et muqueux, cyanose des ongles, des lèvres, des ailes du nez. Collapsus périphérique.

Les urines sont rouge porto; adynamie marquée, somnolence.

Biologie:

Urée: 1 g

Glycémie: 1,58 g

pH 7,43

R.A. 44 vol.

Bilirubine directe: 4 mg

» indirecte: 40 mg

Recherche d'hémoglobine urinaire: ++

Bilan humoral:

Hem 370/630

Na 3,15

K 0,150

Cl 3,01

Traitement:

En plus du traitement antibiotique (flabelline, 6 gr/jour) des hématies déplasmatisées, de sérum glucosé hypertonique, de l'iniprol, cette malade reçoit chaque jour et pendant 4 jours du THAM; des bilans humoraux plasmatiques, urinaires furent pratiqués régulièrement de même que le contrôle de l'équilibre acido-basique; les résultats furent les suivants:

	<i>Sang</i>			
	1-2-62	2-2-62	3-2-62	6-2-62
	—	—	—	—
Na	3,15	3,05	3,05	2,99
K	0,150	0,150	0,166	0,166
Cl	3,01	3,33	3,26	3,40
Urée	1,14	1,35	1,40	
THAM	THAM	THAM	THAM	
9 g × 2	9 g × 2	9 g × 2	9 g × 2	

	<i>Urines</i>		
	1-2-62	3-2-62	5-2-62
	—	—	—
Na	2,05 g/l	0,87	0,63
K	1,44	0,82	0,91
ClNa	4,68	1,75	1,05
Urée	6,40	1,80	8,60

Le 3-2-1962, soit après 3 jours de THAM:

pH 7,46
R.A. 51,5 vol.

Evolution:

La diurèse qui était de l'ordre de 500 cc à son entrée, au cours des 4 jours où la malade reçut du THAM entre autres thérapeutiques, s'éleva à 2.500 cc, le lendemain; 1.500 le surlendemain; 1.900 le 3^e jour; et 2.000 cc le 4^e jour. L'azotémie a diminué, l'hématocrite est corrigé, la leucocytose (22.000 au départ) est revenue à la normale; et le gros utérus initial s'involuait normalement. Elle quittait le service le 10-2-62, soit 10 jours après son entrée, dans d'excellentes conditions.

Commentaires:

L'utilisation du THAM a été préconisée ici, d'une part en raison de son rôle diurétique: nous avons donné plus haut les résultats de cet effet: ils sont nets, et la malade qui était fortement oligurique à son entrée, présentait le lendemain unediurèse fort satisfaisante. D'autre part, dans le but de lutter contre l'acidose, qui semble rendre l'hémoglobine (ici présente dans les urines) particulièrement toxique pour les tubes rénaux. A aucun moment, dans le cas présent et grâce au THAM, le malade ne présente d'acidose. Nous n'avons pas retrouvé de modifications de la kaliémie, qui resta remarquablement stable sous THAM; il n'y eut pas d'inflation sodée non plus comme une alcalinisation par les bicarbonates aurait pu en produire. Enfin, la perfusion de THAM fut parfaitement tolérée, tant localement que généralement.

Commentaires :

Au terme de ces 5 observations d'insuffisances rénales aiguës ayant reçu du THAM, il est facile de comprendre l'intérêt de l'emploi du THAM dans l'arsenal thérapeutique de cet état. De façon constante, toute anurie s'accompagne d'un désordre de l'équilibre acido-basique évoluant

dans le sens de l'acidose « métabolique » par accumulation d'ions H^+ et d'acides organiques; l'hyperkaliémie, plus que l'hyperazotémie est un des grands dangers de l'anurie. Dans tous les cas, le THAM peut corriger cette acidose, mais il faut bien le dire, ceci n'est qu'un traitement palliatif, symptomatique, si la cause initiale de l'anurie persiste; du moins, l'utilisation du THAM permet d'éviter les graves répercussions d'une acidose trop sévère et permet le maintien d'une relative intégrité du milieu intra-cellulaire. Pas plus que dans nos maux de Bright, nous n'avons observé l'effet hyperkaliémant du THAM par fuite du potassium intra-cellulaire vers les espaces extra-cellulaires. Son effet diurétique le recommande en outre; enfin, il ne faut pas hésiter à l'employer dans la prophylaxie et le traitement des néphrites tubulaires post-hémoglobinuriques (obs. n^{os} 9 et 6) ou *myoglobinuriques* (crush syndrome) lorsque le risque tubulaire est majoré par les pigments en milieu acide. Dans ce cadre, nous pensons plus particulièrement à la prévention des anuries post-opératoires; la myoglobine, d'autre part, tout comme l'hémoglobine libérée par hémolyse infectieuse ou par accident d'incompatibilité, étant toxique pour le tubule rénal en milieu acide. Nous pensons aux accidents rénaux du crush syndrome, de l'électrocution. Nous reparlerons de ces cas dans un paragraphe spécial inclu dans ce chapitre.

Dans ces observations également, les doses de THAM employées ont été largement inférieures à celles préconisées par les auteurs américains, ce qui explique certainement la correction parfois limitée de l'acidose.

γ Néphropathies diverses

OBSERVATION N^o 10

CHAR... M., 70 ans

Histoire:

Antécédents de lithiase vésiculaire opérée en 1955. Depuis le mois de juin 1961, installation d'un ictère foncé, progressif, de type rétentionnel, évoquant le calcul cholédocien restant. A

l'intervention, découverte d'une pancréatite céphalique. Dans les suites post-opératoires, découverte d'une azotémie d'origine mixte accompagnée de désordres métaboliques: acidose et hyperkaliémie.

Biologie (le 21-8-61):

Azotémie: 1,60 g
Hématocrite: 470/530
Protéines: 94
Cl 3,05
Na 2,87
K 0,225

pH **7,26**
R.A. **35,5**

Le 22-8-61:

pH **7,28**
R.A. **41**

Devant cette acidose à pH bas et R.A. sensiblement normale, on passe du THAM qui donne les résultats suivants:

pH **7,39**
R.A. **41**

Les modifications humorales furent étudiées avant et après la perfusion de THAM.

	Avant	Après
	—	—
Glycémie	1,08	1,04 (baisse vraiment minime et non si- gnificative)
Hématocrite	410/590	410/590
Cl	2,98	2,98
Na	2,80	2,80
K	0,176	0,176
Protéines	87	78
R. C.	260 mEq	254
		pas de perturbation.

OBSERVATION N° 11

MUL... Elisabeth

Histoire:

A la suite d'un épisode grippal, présente une oligurie et une azotémie progressive; néphrite au cours d'un syndrome infectieux.

A l'entrée:

Malade prostrée, symptomatologie digestive, à type d'anorexie, de vomissements.

Biologie:

Diurèse satisfaisante (900 cc)

Urée: 4,60 g

pH 7,20

R.A. 31 vol.

Traitement:

Reçoit d'emblée deux flacons de THAM (2×9 g), le reste du traitement étant classique (apport énergétique, antibiotiques, anabolisants, corrections électrolytiques).

Evolution:

Rapidement favorable, azotémie redescend à 1 gr, l'état clinique s'améliore; le contrôle ultérieur du pH n'a pas été effectué mais devant l'amélioration de la conscience et du reste de la symptomatologie, on peut aisément supposer une correction satisfaisante de l'acidose métabolique entre autres. Des bilans humoraux pré et post THAM furent néanmoins effectués; ils donnèrent les résultats suivants:

	Avant	Après
	—	—
Na	2,81	2,76
K	0,183	0,163
Cl	2,69	2,84

Il n'y a pas d'hyperkaliémie mais, au contraire, une fuite potassique. La malade quitte rapidement le service dans un état satisfaisant.

OBSERVATION N° 12

RICH... Robert, 16 ans

Histoire:

Dans les antécédents familiaux de ce jeune homme, une mère décédée de glomérulo-néphrite; a présenté lui-même en 1957, une glomérulo-néphrite subaiguë traitée en médecine infantile. En mai 1962: survenue d'une asthénie, d'une torpeur et d'une symptomatologie digestive faite de vomissements, de diarrhées, d'une stomatite; en bref, un tableau évocateur d'une hyperazotémie.

Evolution:

Au début de l'évolution, devant l'existence d'une diurèse satisfaisante et d'une concentration urique de 10 g, subit une E.E.R. permettant de faire tomber l'urée de 5,10 à 1,36 g; mais par la suite, l'évolution se faisait vers une hyperazotémie irrésistible et le malade décédait après deux mois d'évolution.

Traitement:

Au cours de cette insuffisance rénale, ce malade reçut deux flacons de THAM à plusieurs jours d'intervalle; l'acidose existait bien puisque le pH était de l'ordre de 7,20 et la R.A. de l'ordre de 38 vol. Après le premier flacon, le pH remontait à 7,30 pour une R.A. de 49,5 vol.; mais le processus étant évolutif, il n'y avait aucune raison pour que l'acidose ne se reproduise pas; une nouvelle perfusion de THAM (9 g) mettait le pH à 7,25 pour une R.A. de 50 vol.; 4 jours après, il redescendait à 7,24 pour une R.A. de 45 vol.

Des bilans humoraux furent effectués avant et après.

	<i>Sang</i>					
	5-6-62	11-6-62	12-6-62	14-6-62	18-6-62	20-6-62
	—	—	—	—	—	—
Na	3,10	3,10	2,99	3,05	3,12	2,85
K	0,177	0,169	0,156	0,256	0,166	0,156
Cl	3,19	2,91	3,26	3,19	3,55	3,05
		↑ THAM				↑ THAM

	<i>Urines</i>			
	Avant	Après	Avant	Après
	—	—	—	—
Na	0,52	0,78	0,74	0,82
K	1,95	1,62	1,35	1,35
Cl	2,98	0,71	0,99	1,13
Urée	10,80	9,80	9,60	

Il n'y a aucune modification potassique notoire, directement imputable au THAM: ni plasmatique, ni urinaire.

OBSERVATION N° 13

CONR... Octavia, 66 ans

Histoire:

Malade présentant des hématuries depuis 1 mois, avec douleurs lombaires; état général médiocre avec symptomatologie digestive à type de diarrhées, vomissements; asthénie et amaigrissement; on sent à la palpation un gros rein droit.

Biologie:

A l'entrée:

Urée: 3,40 g

Bilan humoral:

Na 3,26
K 0,225
Cl 3,55

pH 7,21
R.A. 16 vol.

Traitement:

Devant cet état d'hyperazotémie, joint à une acidose sévère, outre la réanimation habituelle, on propose du THAM. Les résultats furent les suivants:

	Immédiatement		
	Avant	après	4 j. après
	—	—	—
pH	7,12	7,14	7,10
R.A.	16,5 vol.	16,5 vol.	18 vol.

Les bilans humoraux ne montraient aucune perturbation notable due au THAM.

Evolution:

La malade s'enfonce dans le coma et l'évolution est fatale; la nécropsie montre l'existence de deux reins polykystiques expliquant la symptomatologie.

OBSERVATION N° 14

M... Cl..., 35 ans

Histoire :

Néphrite chronique azotémique, hypertensive et anémique. Pyélonéphrite chronique greffée sur une anomalie congénitale. On la traite à plusieurs reprises à la Clinique Médicale A pour des poussées d'insuffisance rénale avec leucocyturie, azotémie supérieure à 1,5 g.

Biologie :

Azotémie : 2,75	hyperazotémie
Hématocrite : 310/690	
Protéines : 90	
Cl 3,40	
Na 2,78	
K 0,230	hyperkaliémie
pH 7,18	
R.A. 25 vol.	acidose fixe non gazeuse

Après injection de THAM :

pH 7,28
R.A. 30 vol.

6 heures après :

pH 7,27
R.A. 29 vol.

Le lendemain :

pH 7,2
R.A. 26 vol.

Commentaires :

Au terme de ces observations d'insuffisances rénales, d'étiologie variée, mais se traduisant toutes par des perturbations azotées, électrolytiques et acido-basique, nous pouvons voir que dans tous les cas (sauf le cas n° 13), les effets correcteurs de l'équilibre acido-basique sont constants, rapides, mais *peu durables*. L'élévation du pH est, en gé-

néral, franche, celle de la R.A. substantielle à la différence de la perfusion de bicarbonate qui remonte rapidement la R.A. sans corriger pour autant le pH de façon précise.

Il faut insister sur ce caractère temporaire de la correction (24 heures en général); il faut également bien souligner que nos doses employées (300 mg/kg) sont relativement modestes, et aucun de ces malades ne reçut plus de deux flacons par 24 heures; toujours la perfusion fut unique et non répétée dans le temps; l'évolution très souvent fatale de ces néphropathies rendant illusoire l'efficacité de la réadaptation de la balance acido-basique par le THAM.

Finalement, nous pensons que le THAM trouvera ses indications, les plus satisfaisantes pour le médecin réanimateur, dans le traitement (et peut-être la prophylaxie) des anuries temporaires de type accidentel; il permet alors d'éviter les conséquences graves de l'acidose fixe. Par contre, dans les insuffisances rénales, où les lésions sont bien constituées et irréversibles, son action ne peut être que superficielle et presque plus une satisfaction théorique que pratique.

B) PREVENTION DES ANURIES « ACCIDENTELLES »

Nous avons déjà soulevé le problème du danger de la précipitation de l'hémoglobine en milieu acide pour le tubule rénal (cas de l'hémolyse par le Perfringens, de l'erreur transfusionnelle).

Il est deux autres circonstances où le THAM mérite de trouver une place: celle de la prévention de l'anurie du crush-syndrome et de l'électrocution.

I° CAS DU CRUSH-SYNDROME

On en connaît la définition: accidents consécutifs à la compression prolongée des masses musculaires des membres, avec myoglobinurie, anurie et troubles toxiques.

Ce syndrome a été tristement remis à l'honneur au cours de la catastrophe d'Agadir en mars 1960.

Il se résume au point de vue clinique, outre les phénomènes locaux à l'apparition précoce d'urines rares, rougeâtres ou noirâtres, laissant déposer une poudre rouge-brun foncée. Le syndrome urinaire domine la scène avec évolution vers l'anurie et toutes ses conséquences métaboliques (hyperkaliémie, hyponatrémie, hyperazotémie).

Les troubles rénaux sont dus à la présence dans les urines de *myoglobine*, ou plutôt d'hématine, qui résulte de la décomposition de la myoglobine en milieu acide. Cette myoglobine provient des muscles comprimés qui, macroscopiquement, prennent un aspect pâle de chair à poisson.

Le danger essentiel est la précipitation de la myoglobine dans les tubes rénaux, particulièrement l'anse de HENLE et l'acidité des urines joue un grand rôle.

Le traitement classique préconise l'administration précoce au sujet même encore enseveli en partie, de bicarbonate de soude; puis pendant les jours suivants, outre le traitement du choc de continuer d'alcaliniser le sujet pour éviter la précipitation de l'hématine.

Nous pensons que l'emploi du THAM, dans ce cas, serait préférable: il amène une alcalinisation rapide et élégante des urines, tout en ne surchargeant pas en sodium un blessé qui risque, somme toute, de se trouver en anurie. Nous pensons qu'il faut, d'emblée, installer sur les lieux mêmes de l'accident, une perfusion de THAM; une prévention réellement efficace de l'anurie par précipitation de l'hématine sera ainsi réalisée; cependant, nous avons eu un cas de myoglobinurie idiopathique où le THAM n'empêcha pas la survenue de l'anurie.

2° CAS DE L'ÉLECTROCUTION

C'est un accident de tous les jours dont on connaît la gravité ainsi que la nécessité d'une réanimation précoce et bien conduite. Nous retiendrons plus particulièrement les lésions dues à l'effet « JOULE » des courants à haute tension. Il se produit une destruction profonde de la musculature par coagulation et dévitalisation des fibres striées.

Il y a libération dans la circulation de myoglobine acide (FISCHER, FROHLICHER, ROSSIER) et production d'une anurie et d'une acidose.

Les mêmes auteurs proposent une thérapeutique préventive de cette acidose et de cette anurie par l'alcalinisation du blessé dès le début de l'accident. Nous citerons GROS et LEANDRI: « Cette manière de faire a été adoptée récemment dans les carnets de prescription au personnel de l'E. D.F.: une cuillerée à café de bicarbonate de sodium dans 300 à 350 cc. d'eau, prise toutes les heures pendant 24 heures. Ce traitement alcalinisant est à poursuivre par la suite (Eau de Vichy, sérum salé) à moins qu'une anurie brutale ne s'installe... »

Nous pensons que le THAM, dans ce cas bien précis, constitue une drogue d'efficacité bien supérieure à celle de la cuillerée de bicarbonate, de l'Eau de Vichy ou du sérum salé. Son administration précoce par voie intra-veineuse réalise une alcalinisation rapide des urines, assurant donc une prévention réelle de l'anurie. Son utilisation précoce peut se concevoir facilement dans le cadre du système actuellement en fonction à Nancy: celui du service S.O.S. où un médecin se déplace avec l'ambulance des Sapeurs-Pompiers et avec un matériel d'urgence comprenant, entre autre, des flacons de THAM. La perfusion pourra ainsi être posée dans un délai très bref, connaissant la rapidité d'intervention de ces ambulances.

De plus, il existe un autre avantage du THAM: il favorise la diurèse et peut être employé même si le sujet est anurique, car il n'apporte pas de surcharge sodée.

Le THAM réunit donc assez d'avantages pour être inclus dans la thérapeutique d'urgence de l'électrocution.

CHAPITRE IV

Le THAM en Pédiatrie

CHAPITRE IV

LE THAM EN PEDIATRIE

I. — INTRODUCTION.

II. — ETUDE CLINIQUE DES D. A. DU NOURRISSON.

A) *Phase d'installation.*

a) Conséquences de la diarrhée.

b) Conséquences des vomissements.

B) *Phase d'état.*

C) *Complications.*

III. — ETUDE BIOLOGIQUE.

A) *Perturbations hydroélectrolytiques.*

B) *Mouvement des électrolytes.*

C) *Modifications de l'équilibre acido-basique.*

IV. — TRAITEMENT DES ÉTATS DE D.A. ET LA PLACE DU THAM DANS CE TRAITEMENT.

a) Traitement classique.

b) Une autre conception.

c) Lutte contre l'acidose.

d) Place du THAM.

e) Conséquences de l'emploi du THAM ; les précautions à prendre.

V. — APPLICATIONS CLINIQUES.

VI. — CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

I. — INTRODUCTION

La médecine infantile a largement ouvert ses portes aux conceptions actuelles des désordres biologiques et de leur correction par une réanimation médicale bien conduite.

Il est un domaine particulièrement attachant de la pathologie du nourrisson : c'est celui des états de déshydratations aiguës (toxicose) ; la fréquence de cet état est grande et, en juin 1949, le 12^e Congrès des Pédiatres de langue française s'était particulièrement intéressé à ce problème.

Dans la pouponnière du Service de Médecine Infantile (Professeur NEIMANN), il ne se passe pas de semaine sans son lot de 2 toxicoses graves au moins. Problème attachant, car il faut avoir vu arriver ces nourrissons, au faciès si tragique et misérable, que la mort menace à chaque instant, il faut les avoir vu, également renaître miraculeusement et en quelques heures grâce à une thérapeutique bien codifiée ; la joie du pédiatre n'aura d'égale que le bonheur des parents devant ce retour à la vie. Problème attachant également que celui de l'étude des troubles hydroélectrolytiques et surtout acido-basiques « mauvaise cour et redoutables témoins » qui constituent le noyau central de l'état de déshydratation aiguë.

Très récemment, le THAM est venu s'immiscer dans la thérapeutique pourtant bien codifiée et ayant fait ses preuves de l'état de déshydratation du nourrisson. Il avait un sérieux concurrent, le Bicarbonate en l'occurrence ; il avait à lutter contre certains préjugés peut-être (sa causticité, son éventuel toxicité, certaines contre-indications),

et Dieu sait si devant le nourrisson les thérapeutiques trop agressives ou « up to date » doivent émousser un enthousiasme trop agissant ; la plus grande prudence est nécessaire, l'enjeu étant si grand ; l'expérimentation cède alors le pas à la sécurité, mais une sécurité non imperméable au progrès cependant.

Le Professeur NEIMANN a bien voulu ouvrir le chemin des berceaux au THAM, ce qui nous a permis de l'utiliser dans un certain nombre de cas, avec satisfaction dans l'ensemble.

Nous ferons tout d'abord un rappel de la clinique et de la biologie de l'état de déshydratation aiguë du nourrisson, puis nous relaterons les différentes observations où le THAM fut utilisé.

Il convient de brosser tout d'abord l'aspect clinique des D.A. du nourrisson tout en soulignant les aspects biologiques de ce syndrome.

II. — ETUDE CLINIQUE

D'emblée, la simple définition de ce processus morbide pédiatrique se réclamait de plusieurs étiquettes ; ici, on parlait d'état neuro-toxique, là, de toxicose ; HUTINEL parlait de « choléra sec », d'autres de « toxicose par hyperventilation », quand le symptôme diarrhée n'était pas au premier plan. En réalité, il faut se tenir à une définition beaucoup moins sélective et celle donnée par DEBRAY semble la meilleure : « l'ensemble des désordres que peut entraîner chez le nourrisson une D.A. quelles que soient les étiologies multiples de cette dernière ».

A) PHASE D'INSTALLATION

Elle ne comprend aucun signe qui puisse éveiller d'emblée l'attention vers une aggravation habituelle, tant ces signes sont d'une banalité courante ; le plus souvent, les prodromes appartiennent à la sphère digestive et se manifestent sous forme de diarrhée, de vomissements ; parfois, il y a un

facteur infectieux prédominant. Diarrhée et vomissements, outre leurs conséquences électrolytiques, constituent une spoliation aqueuse qui, si elle persiste quelques jours, amène une rupture de l'équilibre hydrique du nourrisson. D'autant que cette perte peut être encore majorée par d'autres facteurs, souvent corollaires inévitables des précédents : des sueurs abondantes, à l'origine desquelles il faut trouver l'empressement des parents à couvrir abondamment tout nourrisson fébrile et à le placer dans une pièce surchauffée. Il faut savoir à ce point de vue, que dans le cas d'un nourrisson fébrile placé dans une température ambiante, supérieure à $32,2^{\circ}$, les pertes d'eau par voie cutanée atteignent 300 à 100 mml par kilo et par 24 heures (Ch.-L. EDELMANN et H.-L. BARNETT, 1960) ; quant au manque d'apport, il est la conséquence d'une conception très répandue en France que chez un nourrisson diarrhéique, il faut supprimer toute alimentation solide ou liquide. Ce qui, ici, est évidemment la pire des catastrophes.

Nous insisterons sur les conséquences métaboliques de la diarrhée et des vomissements, car elles nous permettront de mieux saisir la rupture de l'équilibre hydroélectrolytique rencontré dans les D.A. des nourrissons.

a) Conséquences de la diarrhée

Les selles diarrhéiques sont beaucoup plus hydratées que les selles normales, ce qui est fâcheux. Si une selle normale contient de 80 à 88 % d'eau, une selle diarrhéique contiendra de 93 à 97 % d'eau. La répétition dans la journée de cette perte explique que la perte hydrique quotidienne peut atteindre de 200 à 300 gr.

Autre conséquence fâcheuse : la diarrhée entrave la réabsorption physiologique de sucres digestifs par l'intestin et prélève, par leur intermédiaire, de l'eau et des électrolytes sur le compartiment extra-cellulaire ; en effet, les selles diarrhéiques seront *plus riches en électrolytes* que les selles normales, surtout en Na^+ , K^+ , CO_3H^- .

* D.A. = Déshydratation aiguë.

Nous reproduisons ici le schéma de W.-B. WEIL et W.-M. WALACE, 1956, concernant ces faits :

Selles	Régime	Nombre d'échantillons	Electrolytes (mEq)			
			Na	K	Cl	Eau (% dans les selles)
Normales	lait	11	19	52	28	80
	lait	6	26	49	21	88
	lait	6	22	61	15	82
diarrhée	lait	10	41	29	41	93
	lait	14	59	27	51	97
	jeune	7	64	44	55	95
	jeune	6	46	49	26	—

b) Conséquence des vomissements

Ils amènent, outre une anorexie, une déperdition de suc gastrique et, par conséquent, d'ion H^+ , Cl^- , K^+ ; et les pertes d'ion H^+ ne seront pas suffisantes pour compenser les pertes intestinales alcalines et compenser l'acidose fixe (« métabolique »), engendrée par la diarrhée.

B) PHASE D'ÉTAT

Elle peut arriver d'une manière foudroyante en l'espace de 24 heures et conduire, à l'agonie, un nourrisson la veille parfaitement normal; c'est là un caractère d'urgence qu'il ne faut pas oublier. Si la déshydratation peut être camouflée, elle peut également, dans la majorité des cas se dépeindre sous un certain nombre d'aspects, constituant dans leur ensemble l'état « toxique » caractérisé.

Cet aspect se rencontre surtout au cours des premiers mois de la vie, époque où le pannicule adipeux est relativement modeste et où la déshydratation s'extériorise facilement.

Le faciès de l'enfant est classique, dans son aspect tragique de souffrance et d'angoisse muette: les fosses orbitaires excavées, le cerne oculaire, le nez pincé; la fontanelle est déprimée et le signe du pli marqué au niveau de la paroi abdominale; tous ces faits traduisant une *déshydratation extra-cellulaire*.

À la *déshydratation intra-cellulaire* répondent la soif intense, la sécheresse de la langue (langue de perroquet). Enfin, la *déshydratation extra-cellulaire* dans le domaine plasmatique contribue à la baisse de la tension artérielle, à la cyanose périphérique, au refroidissement des extrémités, à l'oligurie, à l'anurie.

Voilà pour le tableau classique, mais il ne faut pas oublier l'existence des *déshydratations camouflées*, réalisées chez des nourrissons déjà plus vieux (de 4 mois à 1 an) ayant

Statistiques de MELEKIAN, portant sur 324 cas

1. —	Facies très altéré	19,3 %
	Facies modérément altéré	71 %
	Facies normal	9,8 %
2. —	Pli cutané marqué	23,1 %
	Pli cutané modéré	42,5 %
	Pli cutané absent	34,4 %
3. —	Fontanelle fortement déprimée	10,8 %
	Fontanelle modérément déprimée ..	53,5 %
	Fontanelle normale	34,1 %
4. —	Soif intense	29 %
	Soif modérée	34,6 %
	Soif absente	34,4 %
5. —	Langue très sèche	22,3 %
	Langue modérément sèche	42,1 %
	Langue humide	35,6 %

un pannicule adipeux abondant; les signes classiques sont absents et il faut tenir le plus grand cas d'une diarrhée abondante dans les antécédents immédiats, d'une perte pondérale et surtout d'une atteinte de la conscience; et comme le dit si bien DEBRAY: « elle marque un moment remarquable dans le déroulement de l'état toxique: celui de l'imminence du péril, de la fin de toute tergiversation thérapeutique et l'indication immédiate du traitement d'urgence le plus résolu avec perfusion veineuse ». Il faut savoir reconnaître ces instants de fixité du regard, d'occlusion passa-

gère des yeux, cette indifférence ensuite permanente avec finalement évolution vers le coma carrus. Dans toutes nos observations, nous avons toujours été frappés par ces aspects variables de la conscience chez de tels nourrissons déshydratés dont les yeux réclamaient visiblement en une supplication muette une rééquilibration hydroélectrolytique correcte et immédiate. Qui songerait à leur refuser ?

C) COMPLICATIONS

Ce sont plus des accidents évolutifs; nous citerons: *le collapsus vasculaire* qui met l'enfant en état de mort apparente avec suppression du pouls et de la tension artérielle. C'est au cours des déshydratations iso et hypo-natrémiques que se trouvent réalisées au mieux les conditions de l'insuffisance circulatoire: diminution du volume plasmatique et chute de la vitesse circulatoire (KERPEL-FRONIUS). Cette insuffisance circulatoire a des conséquences profondes:

- défaut d'apport d'éléments nutritifs,
- défaut d'apport d'oxygène aux tissus,
- mauvaise élimination des produits de déchets issus du métabolisme cellulaire,

ici, également par conséquent, la cellule se trouvera dans des conditions « idéalement » mauvaises pour orienter l'équilibre acido-basique vers l'acidose; il y aura souffrance cellulaire avec toutes ces conséquences électrolytiques notamment.

Nous passerons sur les éventuelles *hémorragies digestives* pour citer l'*encombrement broncho-pulmonaire*. Il entraîne le tableau d'un enfant dyspnéique, avec signes d'encombrement trachéo-bronchiques et présence de râles bulleux dans les champs pulmonaires; on pourrait penser à une banale pneumopathie et passer à côté d'une déshydratation camouflée.

Il est intéressant pour nous d'avoir cette notion de *difficultés respiratoires*, car elle peut contrindiquer, dans une certaine mesure, l'application de l'amine-tampon aux *pro-*

priétés dépressives respiratoires qu'est le THAM. Pour rester d'ailleurs dans le domaine respiratoire, nous connaissons également l'existence de cette « *hyperpnée acidotique* », moyen de lutte contre la tendance acidotique, éliminant le CO_2 en grande quantité, ce qui est son côté bénéfique, mais constituant par contre une perte d'eau pure.

Nous garderons une place plus grande pour les *convulsions* survenant au cours des D.A. du nourrisson. Nous n'en ferons pas l'étude clinique, ce n'est pas notre but, mais nous en rechercherons plutôt les causes métaboliques éventuelles. D'une manière globale, il faut compter selon MELEKIAN et LAPLANE qu'une déshydratation sur 7 comporte des convulsions; celles-ci surviennent, en général, sous perfusion et impliquent un pronostic vital nettement défavorable.

La cause semble en être essentiellement métabolique; furent incriminées:

— *L'hypernatrémie* : ce sont les déshydratations hypernatrémiques qui seraient particulièrement graves, avec signes de souffrance cérébrale et survenue de convulsions. Dans ces cas, une réhydratation intra-veineuse trop rapide et trop hypotonique aurait un rôle convulsigène; tout se passant comme si la cellule cérébrale, progressivement adaptée à un certain degré d'équilibre dans l'hypertonie, tolérerait mal le passage brutal à un état d'hydratation normal et à fortiori à l'hyperhydratation cellulaire. Soit dit en passant, cette hypernatrémie est gênante dans le cas d'une acidose associée, contre-indiquant l'apport bicarbonaté classique; l'emploi d'un produit n'apportant aucun ion sodé, tel le THAM est intéressant ici.

— *L'hyponatrémie* : a été également invoquée. Si les déshydratations aiguës primitivement hyponatrémiques sont exceptionnelles (dans la série de MELEKIAN, 5 % avaient une natrémie inférieure à 135 mEq/l), le plus souvent, l'hyponatrémie est consécutive à un véritable « lavage » plasmatique par une réhydratation trop abondante et hypotonique.

— *L'hypocalcémie* : il y a une chute fréquente de la calcémie durant la phase post-acidosique des D.A. ; certains pour parer à toute éventualité convulsivante ajoutent systématiquement du calcium au liquide de perfusion.

— *La kaliémie* : elle subit des variations que nous étudierons plus en détail ; pour BERNHEIM, l'hypokaliémie peut être cause de convulsions, indirectement, notamment lorsqu'on corrige l'hypokaliémie sans corriger l'hypocalcémie qui l'accompagne habituellement en période post-acidosique, le rapport K/Ca réglant l'irritabilité neuro-musculaire.

— *L'acidose* : ne joue que peu de rôle dans le tableau neurologique ; le bicarbonate de sodium réajustant l'équilibre acido-basique n'a jamais modifié l'état neurologique.

Ce chapitre sur les convulsions survenant au cours d'une D.A. attire notre attention sur l'importance qu'il faut attacher aux perturbations biologiques. La D.A. nécessite une véritable réanimation médicale et une connaissance exacte des troubles biologiques est nécessaire.

III. — ETUDE BIOLOGIQUE

Son intérêt est évident ; cependant, en 1953, certains auteurs lui niaient tout intérêt pratique. C'est ainsi que CATHALA, AUZÉPY, CLAVEL, GRAVELEAU niaient la portée pratique des examens biologiques ; et pour reprendre la citation trouvée dans l'article de JEUNE, raillent ceux qui croient ne pouvoir « soigner utilement les toxicoses que bardés de physio-pathologie en liaison constante avec un bio-chimiste qui décide de la situation tel le réseau de sécurité du sol qui suit, éclaire, dirige l'avion en plein vol », raillent également « les fortes têtes qui triomphent dans l'analyse des équilibres ioniques et des réactions en chaîne et qui, mises au pied du lit, sont devant un tout qui est une personne dans les conditions vraies que dictent la fragilité et la masse du patient, l'urgence et le délai nécessaires aux analyses ».

Que de progrès accomplis depuis cette époque. S'il est bien évident que l'on attendra pas le résultat d'un bilan

humoral pour commencer une réanimation urgente, il est non moins évident que ce même bilan humoral sera nécessaire, permettant de rectifier au besoin la conduite thérapeutique et de ne pas se lancer à l'aveuglette dans un traitement standard; d'autant qu'il n'y a pas de spoliation standard. Refuserait-on tout examen biologique à un coma diabétique?

Bien entendu, les esprits sensibles pensent toujours au traumatisme éventuel de multiples prélèvements; il vaut cependant mieux vivre avec un sinus longitudinal supérieur par 3 ou 4 fois violés que mourir avec un sinus virginal.

Dans ce domaine, nous insisterons encore sur l'intérêt majeur d'une technique de *microméthodes* applicable non seulement à la mesure de l'équilibre acido-basique (ce que nous avons réalisé à la Clinique Infantile), mais aux autres mesures: bilan humoral, glycémie, etc...

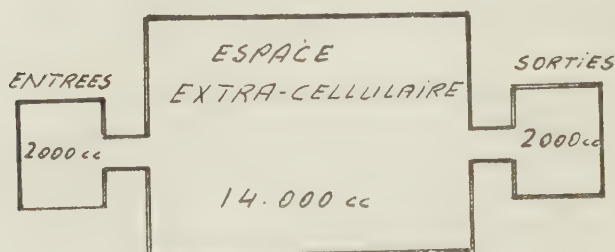
Dans cette étude biologique, nous envisagerons successivement les perturbations électrolytiques puis celles de l'équilibre acido-basique.

A) PERTURBATIONS HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES

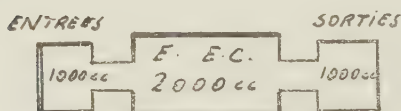
Il est tout d'abord un fait qu'il faut mettre en exergue: c'est l'instabilité hydrique du nourrisson; deux simples schémas tirés de l'article de DEBRAY nous renseigneront mieux qu'un long préambule (fig. 23); on peut constater ainsi que pour un nourrisson de sept kilogrammes, l'espace extra-cellulaire est d'environ 2.000 cm^3 , soit le tiers environ du poids corporel; les ingesta et les excréta en eau étant de 1.000 cm^3 chacun, soit la moitié de l'espace E.C., il apparaît que le volant de sécurité est extrêmement mince et facilement franchi pour une cause ou une autre (diarrhée, vomissements, hypersudation). Une seconde notion est également à retenir, c'est l'immaturité neuro-végétative d'une part et, d'autre part, l'aptitude plus ou moins achevée du rein infantile à concentrer les urines; l'immaturation rénale étant d'autant plus vraisemblable et accentuée que le nourrisson sera plus jeune.

Ces points étant précisés, il apparaît clairement qu'il y a une perte d'eau considérable et, au mouvement de l'eau, s'adjoint celui des électrolytes; tenant compte de ces deux

FIG. 23.



Adulte de 70 kg.



Nourrisson de 7 kg.

Espaces extracellulaires et échanges hydriques comparés chez l'adulte et le nourrisson.

mouvements, on peut ainsi définir non pas une déshydratation unique standard, mais *plusieurs types de déshydratation*.

1^{er} CAS. — *Simple perte d'eau (sans sels)*: c'est le cas du « coup de chaleur » sans troubles digestifs. Elle réalise une hypertonie plasmatique et un appel d'eau des cellules vers le secteur extracellulaire, le tout se résume finalement à une déshydratation intracellulaire pure.

2^e CAS. — *Perte en eau supérieure à la perte en sels*; c'est un cas fréquent connaissant la richesse en eau des selles diarrhéiques; une hypertonie plasmatique se trouve ainsi réalisée du fait de la déshydratation extracellulaire; pour compenser il se produit un appel d'eau des cellules vers ce secteur et finalement se trouve réalisée *une déshydratation globale*. Dans ce cas, il y a une souffrance cellulaire nette; la cellule agressée de la sorte va libérer son ion K^+ qui va passer dans le secteur E.C.; ce mouvement $Ki \longrightarrow Ke$ étant contrebalancé *ioniquement parlant*, par l'entrée des ions Na^+ et

H⁺ venus du secteur E.C. ; l'équation suivante se trouve ainsi réalisée :



ce transfert est une des principales causes de l'*acidose métabolique* des diarrhées infantiles (D. C. DARROW), expliquant également l'acidose intracellulaire.

3 CAS. — *Perte en sels supérieure à la perte en eau*: ce cas est assez exceptionnel ; il existe alors une déshydratation E.C. avec hypotonie plasmatique, l'appel d'eau se faisant de la sorte du secteur E.C. vers les cellules avec finalement une hyperhydratation cellulaire.

B) MOUVEMENT DES ÉLECTROLYTES

L'étude des mouvements électrolytiques est intéressante car elle permet, dans une certaine mesure, d'orienter la thé-

Ionogramme normal de 1 mois à 2 ans

Sang			Urines par 24 h.	
	mEq	Gr.	mEq.	Gr.
	—	—	—	—
Na	141	3,24	≤ 30	≤ 700 mg
K	5	200	≤ 15	≤ 600 mg
Mg	2	20		
Ca	5	100	0,1 à 0,12/kg	1,8 à 2,5 mg par kg
Cl	101	3,60	≤ 40	≤ 1,70
CO ₃ H ...	27	60 vol	≤ 50	≤ 100 vol.
PO ₄	2	50	0,8 à 3,2/kg	20 à 80 mg/kg
Protides ..	135			
Hémato- crite ...	35			
Delta	55			
pH	7,45			5,6 à 7,8

rapeutique; nous citerons, à ce point de vue, une statistique de JEUNE et coll. qui, en 1953, traitèrent rationnellement 130 toxicoses confirmées avec un pourcentage de décès de l'ordre de 10,70 %, alors qu'antérieurement, avec une réhydratation et une rééquilibration conduites à l'aveuglette, le pourcentage de décès s'élevait à 35,10 %.

Et nous n'étions alors qu'en 1953, début pour ainsi dire de l'ère de réanimation intra-veineuse et des méthodes modernes de mesures biologiques.

Parmi ces mesures qui nous semblent absolument nécessaires, il y a le bilan humoral complet (Na, K, Cl, protéines, hémocrite) et l'appréciation de l'équilibre acido-basique (pH, R.A. ou, mieux, $p\text{CO}_2$, SB, BE*). Les critiques qu'avait émises CATHALA ne comptent plus de nos jours, puisque nous pouvons obtenir rapidement un bilan humoral et, plus rapidement encore, un pH et une $p\text{CO}_2$ (micro-méthode d'ASTRUP).

Vouloir se baser uniquement sur des signes cliniques (la respiration pour l'acidose par ex.) serait presque absurde; d'autre part, comment « flairer cliniquement » une alcalose métabolique pour laquelle la jonction systématique de bicarbonate de sodium serait catastrophique? Comment dépister une hypotonie plasmatique pouvant être mortelle?

α) Etudes des ions Na^+ et K^+

L'étude des ions Na^+ et K^+ est intéressante au cours des D.A. du nourrisson; le dosage du sodium sanguin qui est le principal support cationique et le pilier essentiel de la pression osmotique, reflète bien ces différents désordres.

β) Variations du Na

On peut ainsi parler de 3 possibilités:

- 1° *l'isonatrémie* : entre 135 et 150 mEq/l
- 2° *l'hypernatrémie* : supérieure à 150 mEq/l
- 3° *l'hyponatrémie* : inférieure à 135 mEq/l

* SB: Standard Bicarbonate: voir Note technique.

BE: Base Excess: voir Note technique.

Ce sont les déshydratations *isonatrémiques* qui sont les plus fréquentes; en ce qui concerne les déshydratations hypernatrémiques, leur fréquence serait pour DARROW de 10 %, pour L. FINDBERG de 25 %, pour les auteurs français de 25 à 55 %; quant à la déshydratation hyponatrémique, elle est rare; on a d'ailleurs pu constater la différence existant à ce point de vue entre deux pays, tels les U.S.A. d'une part, et la France d'autre part: en France, où la coutume qui veut que l'on supprime toute boisson chez un enfant diarrhéique, fébricitant ou anorexique conduit plus facilement à l'hypernatrémie, alors qu'aux U.S.A., où existe l'habitude de donner beaucoup d'eau, on rencontre surtout des déshydratations iso ou hyponatrémiques.

γ) Variations du K^+

Les variations de l'ion K nous intéresseront plus car, en plus de leur propre modification par la déshydratation, le traitement de l'acidose que nous proposons, par le THAM a théoriquement un effet sur la Kaliémie. Il est donc nécessaire d'en connaître les variations induites auparavant par le seul processus morbide.

De nombreux auteurs se sont attachés à bien définir ce trouble, à le saisir à sa phase initiale pour le traiter d'emblée; nous citerons ainsi les travaux américains de DARROW, BUTLER, GAMBLE. Ensuite CHEVROLLE, FANCONI, au XII^e Congrès des Pédiatres de langue française, notaient l'existence d'une hypokaliémie au cours de l'état neurotoxique, mais ils ne s'appuyaient alors que sur un petit nombre de dosages et ne pouvaient assurer une certitude absolue. LELONG, en 1952, insistait sur l'importance de l'E.C.G. pour déceler un déficit potassique, LATIERS, au XII^e Congrès des Pédiatres de langue française envisageait à nouveau ce problème; Julien MARIE et ses collaborateurs présentaient également de nouvelles observations de déficit potassique.

Depuis, ce déficit est devenu un fait acquis et nous l'avons retrouvé dans la plupart des 23 observations que nous citerons.

Ce déficit potassique est dû aux pertes digestives essentiellement, car les selles diarrhéiques sont riches en K; d'autre part, la diminution d'apport potassique à la suite de l'anorexie, de la privation alimentaire ou des vomissements, l'excrétion rénale obligatoire, l'agression cellulaire caractérisée rencontrée au cours de la D.A., tous ces facteurs contribuent à cette déperdition.

La kaliémie variera en deux temps au cours du syndrome toxique.

Dans un premier temps, le K sérique sera normal ou même légèrement élevé, ceci étant dû au passage massif du K intra-cellulaire des cellules vers le secteur E.C.; l'hémoconcentration, due à la déshydratation, accentuera encore cette élévation possible.

Dans un second temps, tout ce K sera éliminé et l'hypokaliémie sérique objectivera alors le déficit potassique global, d'autant que la réhydratation fait apparaître cette hypokaliémie secondaire pouvant parfois descendre en dessous de 100 mg/l. Cette phase d'hypokaliémie durera plusieurs jours car le K extra-cellulaire passera en sens inverse vers la cellule pour y reconstituer l'équilibre ionique normal; nous noterons également que la phase initiale où la kaliémie peut être haute, normale ou abaissée correspond à la phase dite *acidosique*, la période franchement hypokaliémique correspondant à la phase *post-acidosique*.

Nous ne ferons que citer les signes cliniques qui sont caractéristiques de l'hypokaliémie sans nous y attarder, car tel n'est pas notre but: un certain degré d'adynamie et d'inconscience, une distension abdominale liée à un iléus paralytique et pouvant réaliser l'aspect d'un véritable ventre d'ascite.

Par conséquent, il est nécessaire de connaître la kaliémie initiale avant tout traitement et la traiter en conséquence, en n'oubliant pas, d'ailleurs, que l'adjonction de calcium peut être nécessaire pour éviter l'apparition de mouvements convulsifs (modification du rapport K/Ca). Le traitement de l'acidose de l'état de D.A. par le THAM nécessite encore une plus grande attention à ce point de vue; nous avons vu,

en effet, dans le chapitre consacré aux effets du THAM sur la balance électrolytique, l'effet hyperkaliémant du THAM malgré une élimination urinaire considérable; de même la correction trop rapide d'une acidose peut encore augmenter la fuite potassique. Il est donc préférable d'adjoindre systématiquement au traitement classique, des sels de K, soit en même temps que la perfusion de THAM (tel le cocktail employé par NAHAS ou BALAGOT) ou avec le classique sérum glucosé salé (sous forme de phosphate bi-potassique).

C) MODIFICATIONS DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Il y a une règle quasi générale : une *déshydratation aiguë* grave s'accompagne d'une acidose métabolique, avec un abaissement du pH en dessous de 7,45, et une diminution du bicarbonate plasmatique en dessous de 20 à 22 mEq/l.

Dans nos observations, nous avons pu observer des valeurs de pH extrêmement basses, certaines descendant en dessous de 7 (6,99 pour l'observation n° 16), la plupart se trouvant entre 7,10 et 7,20 en moyenne. Cette acidose a d'ailleurs fait l'objet d'une étude au XII^e Congrès des Pédiatres Français, époque à laquelle la mesure du pH plasmatique était encore du domaine expérimental, en France du moins. A cette époque (1949), CHEVROLLE insistait déjà sur le fait que la connaissance de l'état acido-basique plasmatique ne voulait pas dire celle de l'atmosphère cellulaire elle-même.

Actuellement, nous pouvons toujours déplorer la même déficience, les méthodes de mesure du pH intra-cellulaire étant toujours du domaine expérimental. CHEVROLLE insistait également sur le fait que l'acidose n'était qu'un symptôme et que la thérapeutique alcalinisante n'était qu'une thérapeutique symptomatique.

Cette acidose a une *triple origine* :

1° Une perte de sécrétions intestinales alcalines (riches en Na).

2° Un transfert d'ions E.C. dans la cellule; nous avons vu, en effet, que la déshydratation cellulaire entraîne une perte d'ions K^+ cellulaires qui sont remplacés par des ions Na^+ et H^+ E.C.



Ce mécanisme serait le plus important.

3° Un défaut d'élimination d'ions H^+ par le tubule rénal lésé, fonctionnellement ou anatomiquement.

4° Excès de production d'ions H^+ . Cette acidose suit d'ailleurs une évolution; dans un premier temps, elle est stable: la réserve alcaline est diminuée de façon isolée, le pH est encore normal, l'acidose est dite *compensée*; le sujet lutte activement pour maintenir son pH, ce qui est bon signe. Mais, par l'aggravation régulière du processus morbide initial, non compensé, le pH va alors s'effondrer; on aura alors une acidose métabolique *décompensée* et un pH inférieur à 7,20. D'autant qu'en cas de collapsus circulatoire, les reins sont fonctionnellement hors d'état d'assurer leur rôle d'émonctoire des radicaux acides organiques, et que les cellules de l'économie se trouvent dans des conditions anoxiques particulièrement défavorables pour exercer un catabolisme correct.

Quelquefois cependant, l'acidose métabolique peut exceptionnellement ne pas se manifester:

— Dans les cas d'*alcalose par chloropénie* (lorsque les vomissements sont très abondants et plus importants que la diarrhée).

— Dans les cas d'*alcalose par kaliopénie* (lorsque les vomissements sont abondants également) où il y a une hyperkaliurie, une hypernatrémie avec une hyponatriurie.

— Dans les cas où il existe une hypernatrémie accentuée dangereusement par une réhydratation amenant un excès de Na (solution bicarbonatée).

Cette brève étude biologique nous montre la nécessité de pratiquer dans toute toxicose un pH et une R.A., et non pas une seule R.A.; d'autre part, un bilan ionique,

sanguin et urinaire. Il serait même séduisant qu'un service de Pédiatrie, effectuant couramment la réanimation de tels nourrissons, dispose d'un appareillage à microméthode lui permettant, de façon autonome, d'effectuer, dans le plus bref délai, ces mesures; cela est actuellement réalisable avec la microméthode d'ASTRUP, complément idéal d'un réajustement acido-basique par le THAM.

IV. — LE TRAITEMENT DES ETATS DE DESHYDRATATION ET DE LA PLACE DU THAM DANS CE TRAITEMENT

a) **Traitement classique**

Le traitement de l'état de déshydratation aiguë est un traitement d'urgence; la vie du petit nourrisson est littéralement suspendue au tuyau du flacon de perfusion. Le traitement doit répondre à un triple but:

- 1° Réparer les spolations, quelles qu'elles soient.
- 2° Assurer le traitement de la cause de la D.A. (une cause infectieuse par exemple).
- 3° Adopter des mesures diététiques appropriées.

La réparation des spoliations a un double caractère: elle doit être rapide; il ne faut pas par exemple que l'enfant « court » après sa réhydratation; elle doit être efficace et adaptée à chaque cas; nous retombons, ici, sur l'intérêt des bilans pratiqués avant et pendant la rééquilibration.

Il n'est pas dans notre but de faire une étude détaillée des techniques de réhydratation; nous n'en ferons que brosser le canevas; bien évidemment, seule la voie I.V. est d'usage dans les cas graves.

Dans un premier temps: correspondant aux deux premières heures, il faut reconstituer le compartiment E.C.,

la quantité nécessaire étant basée sur le fait que les pertes E.C. correspondent à la moitié des pertes totales. Il faudra donc perfuser autant de sérum que la moitié de perte de poids, à une vitesse calculée pour que la première moitié de cette quantité soit passée en $3/4$ d'heure. On choisira des solutés hypotoniques, fortement glucosés (ceci pour un apport énergétique suffisant).

Ainsi on donnera: $2/3$ sérum glucosé 5 %
 $1/3$ sérum salé 9 ‰

En cas de diarrhée considérable, on donnera:

$1/3$ glucosé
 $1/3$ salé
 $1/3$ bicarbonaté à 1 ‰

Dans la perfusion, on pourra évidemment ajouter des analeptiques circulatoires, en cas de collapsus, de l'hémisuccinate d'hydrocortisone, des antibiotiques.

Ce premier temps amènera une reprise de la diurèse après deux heures de perfusion.

Dans un deuxième temps : correspondant aux 22 heures suivantes, les perfusions auront pour but de maintenir l'équilibre ainsi restauré, tout en fournissant un apport calorique à l'organisme. La quantité perfusée correspondra à la ration hydrique quotidienne de l'enfant avec un supplément de 150 cc pour compenser les pertes (ventilation, sudation).

Les solutés seront hyperglucosés; on apportera également du calcium, du potassium: ainsi la solution de LESTRADET.

Pour 1 litre de sérum glucosé à 10 %:
10 cc sérum salé hypertonique à 20 % ($\rightarrow$ 2 g de ClNa)
10 cc de gluconate de calcium à 10 % ($\rightarrow$ 1 g de calcium)
20 cc de ClK à 7,5 % ($\rightarrow$ 1,5 g K)

Quant à la correction du déséquilibre I.C., théoriquement, elle se fera spontanément si l'apport hydrique, énergétique et potassique est suffisant.

b) Une autre conception

Cependant, tout comme dans le traitement actuel du coma diabétique, on peut songer à traiter d'emblée le compartiment cellulaire dont, finalement, les perturbations sont à l'origine du déséquilibre plasmatique; on peut ainsi parler d'un traitement de restauration cellulaire consistant à utiliser du sérum *lévulosé* à 30 % au début (20 cc pour 100 cc de sérum salé classique) ensuite après la deuxième heure, du sérum *lévulosé* à 10 % avec du ClNa hypertonique (2,5 g), du $\text{Po}_4 \text{HK}_2$ (2,5 g) et 5 unités d'insuline.

c) Lutte contre l'acidose

Nous avons vu la quasi constance de l'acidose au cours des déhydratations aiguës; acidose plasmatique, acidose I.C. également; à la fois symptôme et *primum movens*, selon que l'on se place en dehors ou en dedans de la cellule. Il faut donc la traiter.

Les moyens classiques s'en remettaient au bicarbonate, afin de restaurer la baisse de la R.A. qu'il était toujours malséant de voir effondrée; l'apport de bicarbonate « *plâtre* » donc ce manque, la quantité de bicarbonate à injecter se faisant, rappelons-le, selon la formule:

$$\frac{N}{\text{cc/bic}} = 2 \times P \text{ Kg (R.A. théorique - R.A. réelle)}$$

ou

$$\begin{aligned} N &= \text{quantité à injecter en cc} \\ P &= \text{poids de l'enfant} \end{aligned}$$

Ces bicarbonates, cet apport sodé avaient de forts inconvénients: surcharge possible en ions Na, ou possibilité d'une *alcalose* s'il existait une *hypernatrémie préalable*; ils

n'avaient, en outre, qu'une action purement plasmatique, ramenant artificiellement la R.A. à un taux normal, laissant subsister une acidose cellulaire patente.

d) **Place du THAM**.

Récemment donc, le THAM a pris place dans la restauration de l'équilibre acido-basique de tels nourrissons; il apporte, il est vrai, certains avantages:

— Il pouvait corriger une acidose *sans* apport d'ions Na, ceci par ses remarquables propriétés de captation des ions H^+ .

— Non seulement il corrigeait une acidose E.C., mais également, et c'est là un intérêt fondamental, une acidose I.C.; il rétablissait l'équilibre acido-basique au cœur même de la cellule, submergée, on l'avait vu, par l'entrée d'ions H^+ ; il exerçait un véritable effet « anti-agression cellulaire », permettant de faire redémarrer la centrale cellulaire dans de bonnes conditions. Il y a là une voie d'avenir car, pour l'instant, nous sommes limités par notre technique insuffisante dans le domaine des mesures cellulaires. Mais étant bien prouvé que le THAM a un effet de pénétration dans la cellule, il fait partie de ces produits dont le destin ne fait que commencer.

— Il permet une correction rapide (en 1/2 h. environ) d'une acidose même marquée.

— Il est rapidement éliminé et ne donne pas de phénomènes toxiques par accumulation.

— Il a un effet diurétique osmotique.

— Il permet une meilleure action des *catécholamines* endogènes et des analeptiques artificiellement introduits, telle la noradrénaline.

— Il a enfin une indication absolument idéale: celle des toxicoses avec *hypernatrémie* où, sans lui, on est dans l'impossibilité de combattre une acidose par du sodium ou du bicarbonate sans risquer de graves mécomptes.

e) **Conséquences de l'emploi du THAM;
les précautions à prendre**

Il ne faut cependant pas voir que ce côté attachant; ce n'est pas un produit miracle, il a également des *inconvé-
nients*, notamment en Pédiatrie, et les mesures de précau-
tions devront être encore redoublées dans ce domaine.

— Les incidents d'ordre pratique peuvent survenir au cours des perfusions de THAM; la voie veineuse étant de règle, on utilise des veines épicroâniennes extrêmement fines, donc de calibre réduit. A plusieurs reprises, nous avons constaté un spasme de ces veinules interrompant la per-
fusion; la levée du spasme est alors obtenue en faisant passer un peu de sérum physiologique; ces incidents, s'ils ne sont pas graves, sont néanmoins très fâcheux lorsqu'on veut combattre rapidement une acidose. Une dénudation avec pose d'un cathéter semble mettre à l'abri de tels phé-
nomènes, mais pas toujours.

— Etant très caustique, il peut provoquer des dégâts tissulaires si la voie n'est pas strictement I.V. A vrai dire, même chez le nourrisson, *nous n'avons jamais obtenu* d'es-
cares ni de nécroses tissulaires.

— Il est hypoglycémiant, et son emploi *massif et pro-
longé* risquerait de provoquer une hypoglycémie d'autant plus grave qu'administrée à des nourrissons dénutris. En fait, les doses utilisées, la faible quantité de THAM perfusé, les perfusions ultérieures de sérum lévulosé ou glucosé *mettent à l'abri* de cette éventualité.

— Il peut perturber l'*équilibre ionique*, en favorisant la fuite potassique notamment; cette tendance serait d'autant plus regrettable que la plupart de ces nourrissons ont déjà une kaliémie basse; en fait, d'après les bilans que nous avons pratiqués au cours des perfusions de THAM et après celles-ci, *nous n'avons jamais* constaté de variations significatives, à fortiori, pathologiques, d'autant que nous administrons *systématiquement* du potassium à notre *rééquilibration*.

— Il a un *effet dépresseur sur la ventilation*; or, le poumon, par sa polypnée lors de l'acidose, constitue une voie d'élimination du CO_2 ; cette fonction peut déjà être atténuée par la présence d'une pneumopathie surajoutée. C'est pourquoi, à ces nourrissons dyspnéiques, encombrés par leur pneumopathie, nous refusons le THAM. Une évolution malheureuse nous a confirmé dans cette contrindication; si on tient vraiment à l'administration de THAM, il est nécessaire alors de disposer d'un moyen de *respiration assistée*.

— Il vaut mieux éviter son emploi primitif face à un *collapsus marqué*. Dans ce cas, il convient de restaurer d'abord une hémodynamique suffisante puis, seulement après, faire une perfusion de THAM qui, sinon, pourrait accroître encore le collapsus.

Par ailleurs, la tolérance générale de ce produit chez le nourrisson est *excellente*. Nous l'employons à la dose de 300 mg/kg, ce qui représente pour un nourrisson de poids moyen de 6 kg, 1,8 g de produit. Les Laboratoires Roger BELLON ont d'ailleurs fabriqué une présentation infantile composée ainsi :

THAM	2,27 g
ClNa	0,68 g
eau distillée qsp	125 ml

Les 125 cc seront passés d'emblée, avant toute autre thérapeutique, et *le plus rapidement possible*, autant que l'état des veines le permet; soit en 1/2 h. environ; une surveillance de la respiration et un bilan humoral et urinaire seront nécessaires, de même qu'un pH, pCO_2 , SB, avant et après la perfusion; les ponctions multiples seront, ici, évitées par l'emploi de la microméthode d'ASTRUP, donnant un résultat rapide avec une quantité minime de sang prélevé par simple piqure au talon.

Nous avons également pensé à la possibilité d'utilisation d'un THAM dont le pH intrinsèque serait moins caustique

que celui utilisé d'ordinaire (10,2), et de l'ordre de 8 sensiblement; mais nous n'avons pas encore l'expérience de cette nouvelle présentation du THAM qui est réalisable.

V. — APPLICATIONS CLINIQUES

Nous avons traité par THAM, en plus de la réanimation habituelle, 23 nourrissons dont nous allons donner les observations résumées à leurs caractères essentiels.

L'âge des 22 nourrissons se répartissait ainsi:

12 jours	1 cas
26 jours	1 cas
1 mois	2 cas
2 mois	3 cas
3 mois	1 cas
4 mois	1 cas
6 mois	1 cas
7 mois	1 cas
8 mois	4 cas
9 mois	2 cas
10 mois	2 cas
11 mois	2 cas
13 mois	1 cas
16 mois	1 cas

(à noter qu'un nourrisson effectua 2 séjours)

On peut remarquer l'*homogénéité du tableau clinique* à l'entrée, traduisant toujours une souffrance extra et intracellulaire; *les pH*, à l'entrée, étaient en règle bas avec des extrêmes à 6,99 et 7,04; les autres se répartissant en moyenne entre 7,10 et 7,20.

Les résultats en ce qui concerne l'*équilibre acido-basique* furent:

- bons dans 13 cas (correction du pH supérieure à 0,10 u. de pH);
- moyens dans 3 cas (correction de l'ordre de 0,10 u. de pH);

- médiocres dans 3 cas ;
- enfin 3 cas ne furent pas contrôlés.

Peu de variations ioniques purent être directement mises sur le compte du THAM, les écarts avant et après perfusion étant minimes. Dans 3 observations (n^{os} 5, 8, 11), on peut constater une baisse assez prononcée de la kaliémie.

de 0,192 g/l à 0,166 g/l	(obs. n ^o 5)
de 0,195 g/l à 0,147 g/l	(obs. n ^o 8)
de 0,165 g/l à 0,127 g/l	(obs. n ^o 11)

Par contre, la natrémie demeure, dans l'ensemble, remarquablement stable, malgré le retour du pH vers la normale, ce qui ne se serait pas produit avec les bicarbonates.

L'effet du THAM sur le *retour de la conscience* peut être noté: sous perfusion, on a souvent pu constater une agitation, des cris, des mouvements des yeux, alors qu'auparavant le nourrisson était atone et torpide.

Nous avons eu malheureusement *un accident* (obs. n^o 9): enfant dans un état gravissime à l'entrée et où l'indication du THAM était *mauvaise* (pneumopathie, choc prononcé).

OBSERVATION N^o 1

JOLIOT Bruno, 9 mois, 5.600 g

Adressé pour:

Anorexie, vomissements, diarrhée.

A l'entrée:

Atone, gris, réagit peu, yeux creux, pli marqué.

pH initial 7,135
R.A. 24,2 vol.

Reçoit:

2 g de THAM (125 cc) + réanimation habituelle (sauf Bic).

pH 7,33
R.A. 34 vol.

Tableau n° 25

NOM: J...B				QUANTITÉ TOTALE DE THAM <i>2 grammes</i>
Diagnostic: D.A.	PRE THAM	PER THAM	POST THAM	
Date: <i>28/11/62</i>				
pH	<i>7,135</i>		<i>7,33</i>	(A) (B) A
PCO ²	<i>27,5</i>		<i>17,5</i>	
Buffer Bas (meq/l) ..	<i>31</i>		<i>42,5</i>	
Base excess (meq/l) ..	<i>-20</i>		<i>-13</i>	
Standard bicarbonate (meq/l)	<i>11</i>		<i>15,5</i>	
Glycémie				
T. A.				
Diurèse (en l)	3 2 1			3 2 1
U. { Na				Observations générales
{ K				
{ Cl				
S. { Na	<i>3,37</i>		<i>2,96</i>	
{ K	<i>0,144</i>		<i>0,144</i>	
{ Cl	<i>4,29</i>		<i>3,44</i>	

Obs. n° 1. — Etude de l'équilibre acido-basique par la microméthode d'Astrup.

Effet clinique du THAM:

Amélioration de la conscience, agitation, cris.

Bonne tolérance générale et in situ du THAM

pH	7,135	7,33
R. A.	24,2	34
pCO ₂ - mmHg	27,5	17,5
Exc. de base - mEq/l.	— 20	— 13

<i>Sang</i>	<i>Avant THAM</i>	<i>Après THAM</i>
Na	3,37	2,96
K	0,144	0,144
Cl	4,29	3,44

OBSERVATION N° 2

COPERET Claude, 8 mois, 6.850 g

Adressé pour:

Diarrhée, température à 39° depuis 2 jours.

A l'entrée:

Gris, langue sèche, pli, yeux excavés, extrémités cyanosées et froides, polypnée marquée, enfant abattu.

pH initial 7,20
R.A. 24,2 vol

Reçoit:

2 g de THAM (125 cc) + réanimation habituelle.

pH 7,32
R.A. 34 vol.

Effet clinique du THAM:

Devient conscient, pleure, cris, agitation.

pH	7,20	7,32
R. A.	24,2	34
pCO ₂	16	16
Exc. de base	— 21	— 13,5

<i>Sang</i>	<i>Avant THAM</i>	<i>Après THAM</i>
Na	3,05	3,15
K		0,177
Cl	3,72	3,44

A noter la bonne tolérance générale et in situ du THAM.

Tableau n° 2

NOM: C... C				
Diagnostic: D. A.	PRE	PER	POST	QUANTITÉ TOTALE
Date: 18/12/61	THAM	THAM	THAM	DE THAM
				2 grammes
pH	7.20		7.32	Ⓐ → Ⓑ A
PCO ²	16		16	
Buffer Bas (meq/l) ..				
Base excess (meq/l) ..	-21		-13.5	
Standard bicarbonate (meq/l)	11		15.5	
Glycémie				
T. A.				
Diurèse (en l)	3 2 1		3 2 1	
U. { Na				Observations générales
{ K				
{ Cl				
S. { Na	3.05		3.15	
{ K	?		0.177	
{ Cl	3.72		3.44	

Obs. n° 2. — Etude de l'équilibre acido-basique par la microméthode d'Astrup.

OBSERVATION N° 3

EBERT Elvyre, 13 mois, 9.360 g

Adressé pour:

Diarrhée verte depuis 2 jours, température à 40°, vomissements, dyspnée et toux.

A l'entrée:

Torpeur, langue sèche, peau sèche (pas de pli), yeux cernés, polypnée, quelques râles bronchiques.

pH initial 7,17
R.A. 22 vol.

Reçoit:

3 g de THAM (185 cc).

pH 7,27
R.A. 30 vol.

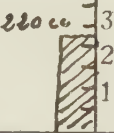
Effet clinique du THAM:

Sort de sa torpeur, geint, boit, toux persistante (existence ultérieure d'une pneumopathie virale).

Bonne tolérance générale et in situ du THAM

pH	7,17	7,23	7,27	7,405
R. A.	22	26,4	30	41,8
pCO ₂	16,5	14,5	16,5	25
Exc. de base . —	21,5	— 20	— 17	— 6
<i>Sang</i>	Avant THAM	Pendant THAM	Après THAM	
Na	3,71			
K	0,120			
Cl	4,86			
K		0,78	0,99	
Na		4,40	3,90	
ClNa		12,63	13,80	
Ca		0,140	0,110	
Vol. cc.		110	220	
<i>Urines</i>	Avant THAM	Après THAM		

Tableau n° 3

NOM: <i>E... E</i>				
Diagnostic: <i>D. A.</i>	PRE	PFR	POST	QUANTITÉ TOTALE
Date: <i>11/1/62</i>	THAM	THAM	THAM <i>12h après</i>	DE THAM <i>3 grammes</i>
pH	<i>7.17</i>	<i>7.23</i> <i>7.27</i>	<i>7.40</i>	A A B
PCO ₂	<i>16.5</i>	<i>14.5</i> <i>16.5</i>	<i>25</i>	
Buffer Bas (meq/l) ..				
Base excess (meq/l) ..	<i>-21.5</i>	<i>-20</i> <i>-17</i>	<i>-6</i>	
Standard bicarbonate (meq/l)	<i>10</i>	<i>12</i> <i>14</i>	<i>19</i>	
Glycémie				
T. A.				
Diurèse (en l)				
U. {	Na <i>g/l</i>	<i>4.40</i>	<i>3.90</i>	Observations générales
	K <i>g/l</i>	<i>0.78</i>	<i>0.99</i>	
	Cl	<i>12.63</i>	<i>13.80</i>	
S. {	Na	<i>3.71</i>		
	K	<i>0.120</i>		
	Cl	<i>4.86</i>		

Obs. n° 3. Microméthode d'Astrup. Etude de l'équilibre acido-basique

Tableau n° 28

NOM: <i>B... C</i>				QUANTITÉ TOTALE DE THAM <i>2 grammes</i>
Diagnostic: <i>D.A</i>	PRE THAM	PER THAM	POST THAM	
Date: <i>13/1/62</i>				
pH	<i>7.23</i>		<i>7.35</i>	A A B
PCO ₂	<i>/</i>		<i>18</i>	
Buffer Bas (meq/l) ..	<i>/</i>			
Base excess (meq/l) ..	<i>/</i>		<i>-11.5</i>	
Standard bicarbonate (meq/l) <i>RA</i>	<i>33.5</i>		<i>36.6</i>	<i>RA en vol = SB mEq x 2,2</i>
Glycémie				
T. A.				
Diurèse (en l)	<i>3</i> <i>2</i> <i>1</i>			<i>3</i> <i>2</i> <i>1</i>
U. { Na				Observations générales
{ K				
{ Cl				
S. { Na	<i>3.80</i>		<i>3.57</i>	
{ K	<i>0.156</i>		<i>0.159</i>	
{ Cl	<i>4.85</i>		<i>4.72</i>	

Microméthode d'Astrup. Etude de l'équilibre acido-basique,

OBSERVATION N° 4

BOURGUIGNON Catherine, 6 mois, 6.200 g

Adressé pour:

Diarrhée, température depuis 2 jours.

A l'entrée:

Etat de prétoxicose, langue sèche, pli cutané modéré, fontanelle normale.

pH 7,23
R.A. 33,5 vol.

Reçoit:

2 g de THAM (125 cc) + réanimation habituelle.

pH 7,35
R.A. 36,6 vol.

Effet clinique du THAM:

Enfant conscient.

Bonne tolérance générale et in situ du THAM

pH	7,23	7,35
R. A.	33,5	36,6
pCO ₂		18
Exc. de base		— 11,5

Sang Avant THAM Après THAM

Na	3,80	3,57
K	0,156	0,159
Cl	4,86	4,72

OBSERVATION N° 5

TOFFIN Marinette, 9 mois, 8.800 g

Adressé pour:

Toux depuis 8 jours, diarrhée, vomissements, température à 39°7, état évoluant vers le coma.

A l'entrée:

Coma profond, plafonnement du regard, teint terreux, yeux cernés, déshydratation E.C. modérée, fontanelle déprimée, extrémités cyanosés, polypnée.

pH initial 7,195
R.A. 20,9 vol.

Tableau n° 29.

NOM: T... M				QUANTITÉ TOTALE DE THAM <i>2 grammes vingt-sept</i>
Diagnostic: D. A.	PRE THAM	PER THAM	POST THAM	
Date: 19/1/62				
pH	7.195		7.33	A B A
PCO ²	15.5		13	
Buffer Bas (meq/l) ..				
Base excess (meq/l) ..	-21		-15	
Standard bicarbonate (meq/l)	9.5		14.5	
Glycémie				
T. A.				
Diurèse (en l)	3 2 1		3 2 1	
U. { Na				Observations générales
K				
Cl				
S. { Na	3.54		3.30	
K	0.196		0.166	
Cl	4.18		3.90	

Microméthode d'Astrup. Etude de l'équilibre acido-basique.

Reçoit:

130 cc de THAM + réanimation habituelle.

pH 7,33
R.A. 31,9 vol.

Effet clinique du THAM:

Réapparition progressive de la conscience, boit, geint.

pH	7,195	7,33
R. A.	20,9	31,9
pCO ₂	15,5	13
Exc. de base	— 21	— 15

Sang *Avant THAM* *Après THAM*

Na	3,54	3,30
K	0,192	0,166
Cl	4,18	3,90

OBSERVATION N° 6

RIEBEL Michel, 8 mois, 6.700 g

Adressé pour:

Diarrhée depuis 2 jours, vomissements, température à 39°.

A l'entrée:

Un peu obnubilé, yeux excavés, signe du pli assez marqué, langue humide, petit collapsus, pas de polypnée.

pH 7,13
R.A. 29 vol.

Reçoit:

2 g de THAM (125 cc).

pH 7,20
R.A. 33 vol.

OBSERVATION N° 7

PERREAUX Dominique, 10 mois, 6.940 g

Adressé pour:

Diarrhée profuse, vomissements, température à 39°.

A l'entrée:

Enfant conscient, yeux creux, langue humide, pli modéré,
pas de collapsus, polypnée intense, auscultation normale.

pH **7,15**
R.A. **29 vol.**

Reçoit:

2 g de THAM (125 cc) + réanimation habituelle.

pH **7,25**
R.A. **44 vol.**

Effet clinique du THAM:

Evolution satisfaisante.

pH	7,15	7,25
R. A.	29 v	44

Sang *Avant THAM* *Après THAM*

Na	3,35
K	0,153
Cl	3,79

OBSERVATION N° 8

MAURICE Pascal, 1 mois, 3.200 g

Adressé pour:

Gastroentérite, diarrhée intense, antécédents de pneumopathie
asthmatiforme.

pH initial **7,04**
R.A. **30 vol.**

Reçoit:

50 cc de THAM.

pH **7,36**
R.A. **35,2 vol.**

Effets biologiques du THAM:

Bonne correction immédiate de l'Acidose; le lendemain, le pH redescend à 6,88 et persiste à un chiffre bas, faisant évoquer une acidose d'origine rénale.

pH	7,04	7,36
R. A.	30	35,2
<i>Sang</i>	<i>Avant THAM</i>	<i>Après THAM</i>
Na	2,72	3,25
K	0,195	0,147
Cl	3,65	4,29

OBSERVATION N° 9

BOISSELIER Louis, 10 mois, poids inconnu

Adressé pour:

Température à 39°, gastroentérite, pneumopathie.

A l'entrée:

Etat de shock, yeux creux, pas de pli, hypotonie, langue humide, tachycardie, extrémités cyanosées, dyspnée, râles bronchiques, hépatomégalie.

pH 7,18
R.A. 33 vol.

Reçoit:

160 cc de THAM + réanimation habituelle.

pH 7,20
R.A. 40 vol.

Effet clinique du THAM:

Reste comateux, aggravation; contre indication du THAM par suppression du stimulus respiratoire qu'est le CO₂. *Enfant décédé.*

pH	7,18	7,20
R. A.	33	40
<i>Sang</i>	<i>Avant THAM</i>	<i>Après THAM</i>
Na	3,36	
K	0,153	
Cl	3,69	

OBSERVATION N° 10

MARTIN Jean-Jacques, 4 mois, 4.800 g

Adressé pour:

Anorexie, diarrhée, vomissements, antécédents récents de bronchite.

A l'entrée:

Nourrisson pâle, choqué, pli marqué, yeux creux, pas de polypnée.

pH 7,16
R.A. 33 vol.

Reçoit:

100 cc de THAM + réanimation habituelle.

pH 7,28
R.A. 36 vol.

Effet clinique du THAM:

Agitation vigoureuse, cris puissants.

pH	7,16	7,28
R. A.	33	36
Sang	<i>Avant THAM</i>	<i>Après THAM</i>
Na	3	3,15
K	0,193	0,178
Cl	3,19	3,44

OBSERVATION N° 11

COLSON Michel, 8 mois, 6.300 g

Adressé pour:

Gastroentérite.

A l'entrée:

(Rentré de nuit).

pH 7,26
R.A. 30 vol.

Reçoit:

2 g de THAM (125 cc) + réanimation habituelle.

pH **7,33**
R.A. **43,5**

pH	7,26	7,33
R. A.	30	43,5
<i>Sang</i>	<i>Avant THAM</i>	<i>Après THAM</i>
Na		3
K	0,165	0,127
Cl	3,76	3,58

OBSERVATION N° 12

CORTES Antoine, 2 mois, 3.620 g

Adressé pour:

Vomissements depuis 3 jours des biberons, selles liquides, fétides, verdâtres, pas de température ni de toux.

A l'entrée:

Enfant gris, langue sèche, fontanelle déprimée, diarrhée +++ , état prétoxique.

pH **7,10**
R.A. **29 vol.**

Traitement:

1^{er} jour:

200 cc saléglucosé,
1/2 ampoule phosphate bipotassique,
12 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone,
60 cc de THAM.

Ensuite:

Colimycine 1 c 1/2/jour.

Evolution:

Extrêmement rapide et favorable; sort après réalimentation, soit 8 jours après (poids: 4.040 g).

Bilan humoraux:

	Avant THAM	Après THAM
Na	3,54	3
K	0,202	0,210
Cl	4,08	3,69

OBSERVATION N° 13

VIRBEL Françoise, *douze jours*, 2.700 g.

Adressée pour:

Vomissements après les biberons, selles vertes, deux changements de lait.

A l'entrée:

Etat toxique: nourrisson abattu, yeux creux, langue sèche, signe de pli ++, fontanelle déprimée.

Traitement:

100 cc salé glucosé.
Hémisuccinate d'hydrocortisone.

40 cc de THAM.

150 cc salé glucosé
+ hémisuccinate,
250.000 u. pénicilline,
0,25 g streptomycine,
phosphate bipotassique 1 g.

Evolution:

Rapidement favorable et sans incidents, sort au bout de 8 jours (poids: 3.260 g). (Aucun résultat biologique).

OBSERVATION N° 14

GALES Marie-Laure, 3 mois

A l'entrée:

21-7-1962: Nourrisson pâle, déshydratation E.C.; signe de pli ++, selles liquides, discrète dyspnée.

pH 7,05
R.A. 21 vol.

Traitement:

150 cc salé glucosé,
1.000.000 u. pénicilline,
0,25 g strepto,
12,5 mg hémisuccinate,
1/2 g phosphate bipotassique,
80 cc de THAM.

22-7-1962:

pH 7,1
R.A. 27 vol.

Mais : persistance de la pâleur, dyspnée ; devant la persistance de cet état toxique, on continue la réanimation.

22-7-1962:

200 cc salé glucosé,
100 cc protéolysat,
100 cc sang,
60 cc THAM.

pH 7,18
R.A. 32 vol.

Evolution:

Favorable, réhydratation et rééquilibration rapide ; à noter la présence d'un coli-pathogène dans les selles.

OBSERVATION N° 15

SCHUBNEL Pascal, 8 mois, 6.500 g

Adressée pour:

Vomissements, température à 40°, selles liquides et vertes, dyspnée.

A l'entrée:

Faciès tragique, signe du pli +, fontanelle excavée, respiration ample, bruyante, rapide.

pH 7,1
R.A. 23 vol.

Traitement:

125 cc THAM,
250 cc salé glucosé, 1 ampoule potassium,
150 cc protéalysat salé,
100 cc THAM.

Evolution:

pH 7,22 7,25
R.A. 23 vol. 26 vol.

Rééquilibration satisfaisante et évolution favorable.

Remarques:

Incidents perfusionnels sous forme d'un spasme veineux au moment du passage du THAM ; ce spasme se lève en remplaçant momentanément le THAM par du sérum physiologique. Les ennuis se répètent pour les deux flacons de THAM.

Biologie:

Bilan humoral à l'entrée:

Na 3,35
K 0,150
Cl 3,62

Electrolytes urinaires après THAM:

	Au litre	Au volume (225 cc)
Na	0,47	0,33
K	1,47	0,10
Cl	2,41	0,54

OBSERVATION N° 16

CORNUCOPIO Nicolle, 2 mois, 4.500 g

Adressée pour:

Diarrhée verte depuis 5 jours, pas de température, diététique fort mal comprise.

A l'entrée:

Etat toxique avancé, yeux creux, signe du pli ++, langue sèche, fontanelle déprimée.

pH 6,99
R.A. 29 vol.

Traitement:

250 cc salé glucosé,
25 mg hémisuccinate d'hydrocortisone,
100 cc plasma,
80 cc de THAM
100 cc salé + 1/2 ampoule de calcium.

pH 7,13
R.A. 35 vol.

Evolution:

Favorable.

Bilans humoraux:

Electrolytes urinaires 2 jours après THAM —		Electrolytes plasmatiques à l'entrée —	
Na	traces	Na	2,86
K	0,96 g/l	K	0,259
Cl	0,85	Cl	3,72

OBSERVATION N° 17

HOELT Jacqueline, 11 mois, 7.010 g

Adressée pour:

Diarrhée abondante depuis quelques jours, régime en dépit du bon sens (boudin, tisanes sucrées).

A l'entrée:

Enfant gris, signe du pli ++, langue sèche, en somme, déshydratation sévère tant I.C. que E.C.

pH 7,10
R.A. 32 vol.

Na 3,57
K 0,174
Cl 4,11

Traitement:

125 cc THAM,
300 cc salé glucosé,
1 g phosphate bipotassique,
1.000.000 u. pénicilline,
150 cc protéolysat.

Evolution:

Extrêmement favorable.

OBSERVATION N° 18

PLAYE José, 26 jours, 4.150 g (1^{er} S)
4.200 g (2^e S)

Adressée (1^{er} séjour) pour:

Hémorragie méningée avec troubles neurologiques, diarrhée depuis quelques jours, température 40°.

A l'entrée (1^{er} séjour):

Teint gris, yeux creux, fontanelle creuse, signe du pli ++, langue sèche, chevauchement des sutures, respiration en soufflet de forge.

pH avant THAM 7,075

Traitement:

150 cc salé glucosé,
2.000.000 pénicilline,
90 cc. THAM,

Protéolysat glucosé,
1 cc 1/2 calcium I.V.

pH après THAM 7,23

Evolution:

Favorable; sort contre avis médical.

2^e séjour:

Diarrhée depuis 3 jours avec dyspnée à type de respiration rapide et superficielle. Perte pondérale de 600 g en 2 jours.

A l'entrée:

Teint gris, regard terne, cri faible, signe du pli ++, langue sèche, fontanelle déprimée.

pH avant THAM 6,95
R.A. » 15 vol.

Traitement:

250 cc salé glucosé
+ 25 mg hémisuccinate hydrocortisone,
70 cc THAM,
100 cc plasma.
pH après THAM 7,15
R.A. » 27 vol.
24 h. après: 7,42.

Bilan humoral après THAM :

Na 3,25
K 0,184
Cl 3,83

Evolution:

Le lendemain de son entrée, meilleur état général et bien réhydraté; évolution très favorable.

OBSERVATION N° 19

PEREZ Agnès, 16 mois, 8.500 g

Histoire:

Depuis 3 jours, vomissements, anorexie; température avec diarrhée liquide verte, déshydratation consécutive.

A l'entrée:

Signe du pli ++, aspect tragique du visage, somnolence, langue sèche.

pH 7,18
R.A. 19,5 vol.

Traitement:

250 cc salé glucosé,
2 g THAM.

Résultat immédiat: meilleur aspect, langue moins sèche, yeux moins creux, conscience.

Le lendemain matin:

pH 7,27
R.A. 34,5 vol.

Evolution clinique:

Favorable, remarquable constance électrolytique.

	Avant THAM	Après THAM
	—	—
Na	3,25	3,25
K	0,150	0,150
Cl	3,55	3,33

OBSERVATION N° 20

DA SILVA Sylvia, 29 jours, 3.380 g

Adressée pour:

Méningite purulente à *Listeria Monocytogènes*.

Histoire actuelle:

Evolution favorable de la méningite malgré plusieurs épisodes dramatiques d'apnée et de cyanose. Perte pondérale de 700 gr en 15 jours. Apparition de selles liquides, vertes, glaireuses, avec vomissements fréquents. Installation d'un état de déshydratation avec signe du pli, teint gris, polypnée acidosique.

pH 7,16
R.A. 27 vol.

Traitement:

On passe exclusivement un flacon de THAM, soit 2 gr (ce qui constitue une dose supérieure à 300 mg/Kg).

Après THAM:

pH 7,30
R.A. 33 vol.

La correction est bonne, avec une parfaite tolérance du produit.

Le lendemain matin:

Enfant en meilleur état mais présentant un ventre météorisé évoquant l'hypokaliémie.

Bilan humoral:

Na 3,22 grs
K 0,236 grs
pH 7,13
R.A. 26 vol.

Un deuxième flacon de THAM est à nouveau passé (100 cc).

Nouveau contrôle:

pH 7,20

L'état clinique s'améliore, la polypnée disparaît.

5 heures après THAM:

pH 7,38

R.A. 51 vol.

Le lendemain matin:

pH 7,40

R.A. 45 vol.

L'amélioration clinique se poursuit, le ventre redevient normal.

Commentaires:

La correction d'une acidose pourtant sévère a été bonne et rapide. Par contre peu durable la première fois; ce qui indique bien que le THAM compense momentanément une acidose et maintient artificiellement l'équilibre acido-basique à un niveau normal; c'est au traitement étiologique de supprimer la cause de ce déséquilibre. La tolérance générale et locale du produit fut excellente (par un cathéter de dénudation). Aucun retentissement électrolytique notable.

OBSERVATION N° 21

LANG Sylvia, 11 mois, 7.550 g

Adressée pour:

Depuis 3 jours: vomissements à chaque biberon, température à 39°, diarrhée abondante (10 selles par jour), selles nauséabondes.

A l'entrée:

Enfant déshydraté: yeux profonds, regard tragique, signe du pli, langue humide, raideur de la nuque (mais L.C.R. normal), auscultation pulmonaire normale.

pH 7,15

R.A. 21 vol.

Bilan humoral:

Na 3,49 gr
K 0,177
Cl 4,29

Traitement:

250 cc sérum salé glucosé
+ 1 gr phosphate bipotassique,
100 cc plasma,
150 cc THAM.

Evolution:

Très nette amélioration; le lendemain matin, bon état général.

pH 7,32
R.A. 30 vol.

OBSERVATION N° 22

OLIVIER Patrick, 7 mois, 7.800 g

Adressé pour:

Diarrhée depuis quelques jours persistant malgré l'administration de Tifomycine et malgré le régime (suppression du lait, Arobon). Température à 41°; aggravation progressive de l'état général.

A l'entrée:

Enfant agité, teint gris, polypnée, yeux excavés, regard tragique, fontanelle creuse, langue très sèche, signe du pli, auscultation pulmonaire normale.

pH avant THAM 7,21
R.A. » » 24 vol.

Traitement:

13 h. 30, d'emblée:
125 cc THAM

puis:

250 cc salé glucosé
1/2 ampoule phosphate bipotassique
100 cc plasma
250 cc glucosé + 1 ampoule phosphate bipotassique

18 h. 30:

125 cc THAM
150 cc salé glucosé
500.000 u. pénicilline, 0,25 gr streptomycine

Le soir:

pH **7,31**
R.A. **25 vol.**

Yeux moins enfoncés, agitation et polypnée, la langue est toujours sèche.

Bilan humoral

Hématocrite 410/590
Protides 80 gr
R.C. 326 mEq
Na 3,61
K 0,108
Cl 4,43

Le lendemain matin:

Meilleur aspect, évolution favorable.

Bilan humoral:

Hématocrite 295/705
Na 3,40
K 0,115
Cl 3,72

VI. — CONCLUSIONS GENERALES

Ces résultats méritent d'être complétés par une expérimentation plus large; néanmoins, il nous semble que le THAM peut occuper une place honorable dans le traitement des déshydratations aiguës du nourrisson. Sous le couvert d'une surveillance attentive clinique et biologique, les incidents sont nuls et la restauration de l'équilibre acido-basique satisfaisante, rapide, peu durable évidemment en valeur absolue, mais le destin de ces nourrissons se joue

dans les premières 24 heures, la correction se maintiendra d'autant mieux que le reste du traitement *parachèvera* l'œuvre de rééquilibration. Le THAM peut donc être considéré comme un excellent médicament d'urgence des acidoses par déshydratation aiguë du nourrisson.

CHAPITRE V

THAM et les intoxications

CHAPITRE V

THAM ET INTOXICATIONS

INTRODUCTION.

A) L'INTOXICATION SALYCILÉE ET LE THAM.

- 1° Circonstances de l'intoxication.
- 2° Etude expérimentale et Mécanisme d'action du THAM.
- 3° Etude clinique.
 - a) L'intoxication excito-bulbaire alcalosante.
 - b) L'acidocétose post-toxique.
- 4° Possibilités thérapeutiques.
 - a) en cas d'alcalose.
 - b) en cas d'acidose post-toxique.
 - c) introduction du THAM.
- 5° Les cas de la littérature :
- 6° Nos propres cas.
- 7° Conclusion.

B) L'INTOXICATION BARBITURIQUE ET LE THAM.

- 1° Ressources thérapeutiques.
- 2° Conceptions actuelles.
- 3° La méthode d'alcalinisation.
 - a) Protocole expérimental animal.
 - b) Application humaine.
- 4° Introduction du THAM dans la thérapeutique de l'intoxication barbiturique.
- 5° Les observations de la littérature.
- 6° Nos observations.
- 7° Conclusion.

C) AUTRES INTOXICATIONS.

INTRODUCTION

Le THAM peut quitter son rôle traditionnel de lutte contre les acidoses et aborder une fonction qui ne semble pas évidente à première vue, celle de son utilisation dans les intoxications aiguës.

Nous avons surtout étudié son utilisation dans deux intoxications fréquentes :

- l'intoxication barbiturique.
- l'intoxication salicylée.

mais le THAM peut être également employé dans l'intoxication quinidique et oxycarbonée.

A) L'INTOXICATION SALICYLEE ET LE THAM

1° Circonstances de l'intoxication

Nous avons vu dans le protocole expérimental des propriétés physiologiques du THAM, son action bénéfique sur les acidoses « métaboliques » (fixe).

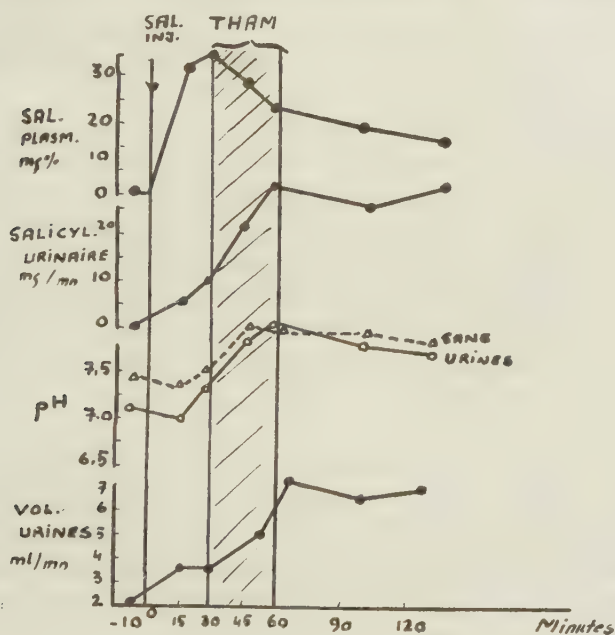
Or, la pathologie fournit une occasion « idéale » de mettre en évidence, cliniquement, les effets de cette amine tampon. Il s'agit de l'intoxication salicylée produite par l'aspirine et ses dérivés salicylés; ces intoxications peuvent être produites *volontairement* (suicide, relativement rare en France, plus fréquent dans les pays anglo-saxons) ou *involontairement*; cause accidentelle très fréquente chez l'enfant; quelle mère de famille ne possède pas dans sa pharmacie, ou en dehors d'elle... quelques tubes d'aspirine, Aspro, Aspranan, et autres, et quelle tentation pour des enfants (surtout vers l'âge de 5 ans, âge optimum en ce qui concerne la fréquence).

Cette intoxication, en France, prend la 2^e place après l'intoxication par le Bicarbonate de Na; en Angleterre, pour les années 1950-51-52, 21 enfants en sont morts; aux U.S.A. pour la seule année de 1952, 86 enfants de moins de 5 ans en ont fait les frais de façon malheureusement définitive.

Face à cette intoxication, il y a la thérapeutique classique, et récemment le THAM; celui-ci offre en effet deux avantages essentiels pour combattre efficacement cette intoxication: *il est diurétique, il alcalinise les urines.*

2° Etude expérimentale et mécanisme d'action du THAM

Une rapide étude expérimentale prouve de façon péremptoire, l'effet du THAM; celle-ci a été réalisée par STRAUSS et NAHAS de la façon suivante: ils utilisent 4 chiens à qui on injecte du salicylate I.V. à raison de 100 mg/kg; cette injection est suivie 30 mn plus tard d'une perfusion de THAM 0,3 M pendant 30 mn. Cette période se décompose en deux parties: durant les 15 première mn



Effets du THAM dans int. salicylée. (D'après STRAUSS).

FIG. 30.

le THAM est injecté à raison de 1 ml/kg/mn, durant les 15 dernières mn à raison de 0,5 ml/kg/mn. La dose totale de THAM injectée fut de 660 mg/kg.

Une 1/2 heure après le début de la perfusion de THAM, l'excrétion urinaire du salicylate passe de 723 à 2.838 $\mu\text{g}/\text{mn}$, ce qui constitue une *augmentation de l'excrétion*

de l'ordre de 400 % ; le pH lui, s'élevait de 7,14 à 7,59. Le taux des bicarbonates urinaires augmentait de 10 fois sa valeur initiale, la natriurie passait de 413 à 477 $\mu\text{Eq}/\text{mn}$ et le potassium de 47 à 131 $\mu\text{Eq}/\text{mn}$, l'excrétion des chlorures diminuait de 1.030 à 865 $\mu\text{Eq}/\text{mn}$.

75 minutes après le début de la perfusion de THAM, la salicylémie était tombée de 33 à 17 mg pour 100 ml ; le pH sanguin le plus élevé est 7,57, le CO_2 total augmentait de 23,6 à 32,5 mm/l, le CO_3H^- passait de 22 à 31 mm/l, et la pCO_2 de 32,5 à 36,6 mmHg. Les Na, K, Cl plasmatiques diminuaient légèrement. L'allure générale de ces résultats est représentée par le tableau ci-contre (d'après STRAUSS et coll.) (Voir fig. n° 30).

Cette expérimentation nous montre l'augmentation évidente de l'excrétion salicylée lorsqu'on utilise le THAM ; il joue à la fois par son effet diurétique (c'est un diurétique osmotique) et par l'alcalinisation des urines (l'alcalinité des urines augmentant l'excrétion des acides faibles). KAPLAN et coll. ont invoqué l'existence d'un mécanisme compétitif entre les ions bicarbonates et salicylates dans leur réabsorption tubulaire et ont suggéré que le pH urinaire déterminerait, du moins partiellement, le taux d'excrétion des salicylates.

GUTMAN, SCHACHTER ont montré que chez l'homme, le probénécid, qui réduit l'activité tubulaire, diminuait la clearance du salicylate, indépendamment du pH urinaire, probablement par inhibition des mécanismes de transport tubulaires, ce qui permet de penser que le salicylate, filtré par le glomérule, peut être réabsorbé puis sécrété par le tubule.

Le THAM semble agir également par un autre mécanisme : celui de sa tendance à l'union avec les protéines ; cette affinité pour les protéines fait qu'il peut chasser d'autres substances elles aussi liées à ces protéines ; ce qui est vrai pour l'insuline, dans l'insulino-résistance, l'est également pour les salicylates ; cette absorption des salicylates par les protéines dépend du pH : *plus le pH est bas, plus l'absorption en est importante* ; il y a donc un méca-

nisme de compétition où le pH joue un rôle; on voit immédiatement l'intérêt de l'alcalinisation des liquides de l'organisme; le THAM répond favorablement à ce vœu puisqu'il peut tamponner une acidose métabolique tant Extracellulaire qu'Intracellulaire; notons que l'hypothèse de la compétition entre THAM et salicylate a été émise par HYMANROSEN et NAHAS.

L'effet dépresseur de la ventilation par le THAM est bien connu également; on a pu constater qu'au cours de ces expériences cet effet était moins net; en effet, pendant la perfusion de THAM, la moyenne de la PaCO_2 n'a pas dépassé 36,6 mmHg, soit 7 mm de Hg de plus que la valeur de contrôle initiale; ceci indique que *le THAM ne supprime pas entièrement* l'effet stimulant des salicylates sur la ventilation.

Donc, au strict point de vue expérimental, le THAM est susceptible de combattre avec efficacité une intoxication salicylée; en clinique humaine, un certain nombre de faits cliniques et biologiques sont utiles à connaître pour pouvoir comprendre les conséquences de cette intoxication, et de là, pour justifier l'emploi du THAM.

3° Etude clinique

Nous rappellerons brièvement que les doses absorbées entraînant des concentrations sanguines subtoxiques sont de l'ordre de 3,60 g par $\text{m}^2/\text{j.}$, ce qui constitue, pour donner un exemple pratique, 1,5 g soit 3 comprimés pour un enfant de 1 an; les premières manifestations toxiques apparaissent pour des doses sanguines de 300 à 500 mg/l.

La toxicité de ces produits est due à l'ion salicylé provenant de la scission de la molécule d'acide acétyl salicylique; cette toxicité se manifeste pour les *cellules nerveuses, hépatiques, et le tube rénal.*

L'atteinte nerveuse se manifeste par des signes d'excitation cérébrale à type de confusion, délire, convulsions; les centres bulbaires sont également touchés, avec apparition d'une hyperthermie, de vomissements, d'une *polypnée*,

qui constitue un élément essentiel, fondamental, dans l'intoxication salicylée; *l'atteinte hépatique* se démasque par une hypoprothrombinémie, et une cétose encore accentuée par le jeûne, les vomissements, la fièvre; *l'atteinte rénale* se manifeste par un certain degré de diabète rénal associé à une *élévation* de la glycémie; en effet, on note une glycosurie importante qui peut parfois constituer un piège diagnostic.

Dans les manifestations cliniques, il est nécessaire de savoir distinguer deux tableaux essentiellement distincts l'un de l'autre; d'une part l'intoxication excitobulbaire alcalosante, d'autre part l'acidocétose post toxique; l'horai-re joue un rôle dans cette séparation; on peut parler d'intoxication salicylée excitobulbaire dans les 6 premières heures, tandis qu'après 24 heures on constate une acidocétose post toxique.

a) *L'intoxication excitobulbaire alcalosante.*

L'intoxication excitobulbaire alcalosante est dominée, nous le verrons, par un signe fondamental: *la polypnée*. Nous pouvons considérer, comme le fait LESTRADET, deux degrés dans ce premier tableau:

— *une intoxication légère* se révélant par de l'agitation, des nausées, une polynée se traduisant par une diminution de la tension du CO_2 alvéolaire et sanguin et par conséquent, *la création d'une ALCALOSE GAZEUSE* ($\text{pH} > 7,40$); il faut insister sur le fait que la réserve alcaline est *diminuée* de l'ordre par exemple de 20 à 30 volumes; par conséquent, il est dangereux de se fier à la seule mesure de la R.A. pour se donner une opinion; *la R.A. isolée peut entraîner dans une erreur de jugement catastrophique*; le pH est indispensable, joint évidemment à la R.A.

— *une intoxication massive*, ou l'hyperpnée, l'hyperpyrexie, un état délirant et des convulsions dominant le tableau clinique; il y a également un signe humoral essentiel: une *alcalose*, avec un pH élevé et une R.A. basse; de plus, de façon constante, une cétose sanguine et urinaire.

A ce degré, le malade meurt autant de l'intoxication salicylée que de l'alcalose. Un écueil thérapeutique est à éviter ici : c'est de donner du bicarbonate, par analogie avec une acidocétose diabétique : le résultat en serait catastrophique.

b) *L'acidose post-toxique.*

Le deuxième tableau, survenant 24 h. après le début de l'intoxication est l'*acidocétose post-toxique* ; là le sujet a éliminé son salicylate *excédentaire* ; les taux sanguins sont alors mieux tolérés, sans action excitobulbaire ; à ce moment, *du fait du taux de bicarbonate abaissé*, une cétose sanguine se constitue ; l'équilibre entre les bicarbonates et la tension en CO_2 (qui conditionne en grande partie le pH), d'abord rompu dans le sens de l'alcalose, se trouve inversé au moment où cesse la polypnée salicylée. En quelques heures, le pH sanguin vire brutalement de l'alcalose gazeuse notable (7,60 environ) à une acidose métabolique grave (7,10), analogue, au point de vue biologique, à l'acidocétose diabétique. Ici, c'est l'irritation acide qui excite le bulbe et conditionne une polypnée de défense, type KUSSMAUL, secondaire à l'acidose. La thérapeutique dans ce cas, doit apporter du bicarbonate.

Des cas dramatiques ont été rapportés, notamment chez l'enfant. FREIER, NEAL, NISBET, JACKSON, REES et WILSON rapportent l'observation d'un enfant de 6 ans ayant reçu 5 g/jour de salicylate de Na pour une crise de RAA et qui, après 11 jours de traitement, présente un état de somnolence et de confusion, puis 2 épitaxis, des vomissements ; une polypnée intense, 58 respirations/mn ; du bicarbonate de Na fut prescrit ; brusquement, le lendemain, l'E.G. s'aggrave, l'enfant perd connaissance, présente des sueurs abondantes, de la tétanie ; le taux de 66 mg de salicylate pour 100 cc de sang est atteint, qui tombe rapidement à 40 mg, sans amélioration clinique. Le traitement classique n'entraîna aucune amélioration notable, et l'aggravation du rythme respiratoire et des contractures conduisit à curariser l'enfant ; on lui administra de l' O_2 et on

établit une respiration contrôlée intermittente par pression positive; seule cette tentative fit sortir l'enfant du coma.

Face à cette intoxication, l'arsenal thérapeutique, classique, nous offre les possibilités suivantes :

4° Possibilités thérapeutiques

a) Pour LESTRADET, dans l'intoxication avec alcalose, il faut donner du sérum glucosé isotonique + 10 cc de ClNa + 10 cc de ClK à 7,5 % + du gluconate de calcium. La perfusion étant de 4 à 5 cc par kg par heure; dans les cas graves, en cas de mauvaise diurèse, LESTRADET envisage l'exsanguino-transfusion immédiate; DONE et OTTERNESS, DOOLAN recommandent le rein artificiel.

b) Par contre, en cas d'acidose post-toxique, classiquement, on prescrit du sérum bicarbonaté + du sérum chloruré sodique jusqu'à correction du pH, à la vitesse de 15 ml/kg/h pendant deux heures; une fois le pH corrigé, on donne la solution utilisée dans la forme avec alcalose à la vitesse de 4 à 5 ml/kg/h.

ALBAHARY, quant à lui, recommande le *cytochrome C*, du fait de l'action inhibitrice des salicylates sur divers systèmes enzymatiques et des perturbations d'oxydoréduction cellulaire en résultant.

Une règle générale, toujours valable, comme l'ont bien montré RAPPOPORT et GUEST, c'est de ne jamais donner de barbituriques en même temps, car ils potentialisent l'action du salicylate.

c) Le traitement est somme toute assez complexe, et il est essentiellement symptomatique, sans aucune visée pathogénique; l'introduction du THAM a donc été accueillie avec satisfaction dans ce domaine, pour les raisons que nous avons exposées dans le chapitre expérimental; comme l'intoxication salicylée est très fréquente chez l'enfant, la plupart des cas de la littérature concerne des enfants.

5° Les cas de la littérature

CLARK et coll. rapportent le cas d'un enfant de 8 kg, dans le coma à son arrivée à l'hôpital; deux heures après la perfusion de THAM, la conscience réapparaissait, le pH sanguin était remontée de 7,12 à 7,32, la salicylémie diminuait de 720 à 510 mg/l et les urines contenaient 850 mg/l de salicylate; l'enfant guérit complètement, sans alcalose tardive.

ISRAELS utilise le THAM chez 4 enfants présentant une intoxication salicylée; la dose administrée fut de 500 mg/kg d'une solution 0,3 M, en 1 heure; les résultats furent excellents et sont rassemblés dans le tableau ci-joint (fig. n° 31). La tolérance du produit s'est avérée bonne, mis à part un spasme veineux local, au point de perfusion; ceci surtout chez le tout petit. Nous avons également remarqué, au cours des perfusions de THAM, un spasme veineux local, s'accompagnant parfois d'une zone d'ischémie blanc ivoire de la taille d'une pièce de 5 francs; ce

4 cas d'intoxications salicylées chez l'enfant traitées par THAM

(ISRAELS)

Avant THAM

Age	Poids (livres)	Sal. plasm.	pCO ₂	pH sanguin	pH urines
—	—	—	—	—	—
2	23	37	27	7,43	6
2	28	59	26	7,43	5,4
8	55	46	—	—	7
16	140	54	43	7,38	6,5

3 h. après THAM

Sal. plasm. (mg)	pCO ₂	pH sanguin	pH urines	Sal. excrété
—	—	—	—	—
21	31	7,47	8	475
24	—	—	7,6	532
30	—	—	8	830
22	41	7,47	7,7	1817

Tableau n° 31

spasme entraîne un ralentissement gênant de la perfusion ; il suffit alors d'injecter un peu de sérum physiologique ou de sérum glucosé pour lever ce spasme.

Nous citerons également l'observation de DUVAL et LEVEAU du Centre hospitalier de Troyes et concernant un cas d'intoxication par l'acide acétyl salicylique : nous résumerons les conclusions des auteurs concernant cette observation : « De notre observation, nous pouvons conclure que l'ensemble des traitements apportés amène la guérison de l'enfant, que l'on peut donner un grand crédit à l'exsanguino-transfusion qui fut ici, semble-t-il, l'élément déterminant mais qu'il ne faut pas oublier les risques entraînés par cette thérapeutique, tant transfusionnels que cardiaques et hémodynamiques.

Le THAM semble être un traitement facile à manier et qui aurait l'avantage d'alcaliniser réellement sans acidose sanguine, et qui, employé seul et précocement serait peut-être une thérapeutique suffisante.

Si un nouveau cas d'intoxication nous arrivait, il semble qu'il faut mettre l'enfant d'abord sous perfusion de THAM avec contrôle de l'élimination salicylée urinaire, en suivant l'aspect clinique. Si l'hyperventilation spontanée avec ses troubles propres métaboliques, s'avérait menaçante ou si une apnée, ou si le coma survenaient, nous aimerions le mettre sous hyperventilation légère, passive, contrôlée. Et si, malgré tout, il nous semblait que l'élimination salicylée tardait trop, que le coma persistait et que les signes physiologiques fussent fâcheux, nous ferions alors l'exsanguino-transfusion qui ramènerait rapidement et pour un temps, l'équilibre physiologique normal, permettant alors la pleine action du THAM et de la ventilation ».

6° Nos propres cas

Nous avons eu l'occasion d'utiliser quatre fois le THAM pour des intoxications salicylées, dans la Clinique Médicale A (professeur MICHON) ; malheureusement, nous n'avons pas les dosages de salicylates dans le sang ni dans

les urines, et notre impression de l'effet du THAM se basera essentiellement sur l'évolution clinique, favorable, d'une manière extrêmement rapide dans les quatre cas.

OBSERVATION N° 1

M. B... A., 19 ans, étudiant

Histoire:

Absorbe 40 comprimés d'aspirine, soit 20 g, à 12 heures. N'avoue son geste que 9 heures après l'absorption, alors qu'il présente une polypnée intense, des bourdonnements d'oreilles, une asthénie marqué. Admis au Service, les examens de laboratoire montraient :

pH 7,33
R.A. 62 vol.

Présence de *cétone* dans les urines, T.A. à 13/8, pouls à 110, température à 37°4.

Ce sujet a été traité par THAM (9 g) + 1 flacon de sérum lévulosé à 10 % + 1 flacon de cytochrome. Les résultats furent excellents puisque ce jeune homme quittait le service 2 jours après, sans aucune complication. Des bilans humoraux furent pratiqués avant et après l'utilisation du THAM :

	Avant THAM	Après THAM
	—	—
Na	3,35	3,05
K	0,172	0,133
Cl	3,30	3,33

OBSERVATION N° 2

Mlle H... M.-C., 19 ans, institutrice

Histoire:

Absorbe 50 comprimés d'aspirine, soit 25 g, sombre dans un sommeil agité, avec hypersudation ; 6 heures après l'absorption des comprimés, présente des vomissements, ainsi qu'une oppression thoracique.

Une asthénie intense s'installe et la malade est hospitalisée 12 heures environ après l'absorption des comprimés,

Tableau n° 32

NOM: H. MC				
Diagnostic: Intoxication	PRE	PFR	POST	QUANTITÉ TOTALE
Date: salicylée	THAM	THAM	THAM	DE THAM
				18 grammes
				en 60 mn
pH	7,43		7,51	A A B
PCO ₂	16,5		14	
Buffer Bas (meq/l) ..	/		/	
Base excess (meq/l) ..	- 6		- 6	
Standard bicarbonate (meq/l) CO₂ total anionie	19,5 mEq 43 vol		21 mEq 46 vol	
Glycémie	/		0,88	
T. A.	10,5/7		/	
Diurèse (en l)	400cc		1100cc	
U. { Na		pH minimum = 7,38	2,34 p/l	Observations générales
U. { K			5,34 p/l	
U. { Cl			7,02 p/l	
S. { Na	3,33 p/l			
S. { K	0,140 p/l			
S. { Cl	3,55 p/l			

Alcalose respiratoire par intoxication salicylée au stade initial.
 Traitement par THAM (18 grammes). Evolution favorable,

Au service, on note alors une agitation psychomotrice, un tremblement marqué des extrémités, des bourdonnements d'oreilles intenses, avec impression de surdité; la polypnée existe mais n'est pas considérable (28 m.r./mn environ). Il n'y a pas d'hyperthermie.

Le bilan biologique était le suivant, avant traitement:

Cl ... 3,55 g/l soit 100 mEq (normale 103)

Na .. 3,33 g/l soit 145 mEq (normale 142)

K ... 0,140 g/l soit 3,5 mEq (normale 5)

pH 7,43

Pour le reste des éléments acido-basiques, nous reportons le lecteur à la fiche d'équilibration acido-basique par la micro-méthode d'Astrup donnant la pCO_2 , la Base Excess, la Standard bicarbonate.

Le résultat a été excellent, et la malade quittait le Service, sans complications, deux jours après, n'ayant eu pour tout traitement, que 18 g de THAM. Il est regrettable que nous n'ayons pas eu la possibilité matérielle de doser l'élimination salicylée urinaire, ni le taux des salicylates sanguins, à la manière d'ISRAELS. Nous avons cependant noté le caractère alcalin des urines, et l'amélioration extrêmement rapide de l'état général laisse à supposer que le processus d'élimination des ions salicylés s'est effectué comme le prévoyait l'expérimentation et les observations des auteurs américains.

Une troisième observation très succincte concerne une jeune femme de 36 ans (Mme M... S.), ayant absorbé 40 comprimés d'aspirine. Au Service, on notait une torpeur, une polypnée, et une discrète hyperthermie; le pH était à 7,39 et la R.A. à 49 vol. Elle reçut en tout et pour tout traitement, deux flacons de THAM, soit 18 g de ce produit. L'évolution en fut extrêmement favorable, sans aucune complication, puisque 3 jours après, la malade pouvait sortir.

OBSERVATION N° 4

D... Ch., 33 ans, soudeur à l'arc

Intoxication par Aspirine (200 comprimés), à 21 heures.

A 22 heures: Agitation, vomissements; malade conscient. Douleurs épigastriques, le rythme respiratoire est normal, les

réflexes ostéotendineux sont vifs. Urines troubles, laiteuses, avec traces de sucre. TA: 14/8.

Schéma thérapeutique:

En 4 heures:

THAM: 9 gr.

Glucosé 10 % + 10 u. insuline

Cytochrome

THAM: 9 gr.

Surveillance régulière du pouls, de la TA, du rythme respiratoire.

Surveillance des urines:

	Sucre	Alb	Acétone
	—	—	—
1 h. 00	traces	0	+++
2 h. 15	»	0	traces
4 h. 00	0	0	»
5 h. 30	0	0	»
8 h. 00	0	0	+++

Examens biologiques:

Urée 0,66 gr

Glycémie 0,75

Protides 90

R.C. 292 mEq

pH **7,40**

R.A. **55 vol.**

Le lendemain matin: Malade conscient, agité, pleure. Respiration ample, à 24/mn. Sècheresse buccale.

Bilan humoral:

Na 3,12

K 0,136

Cl 3,47

Glycémie 1,20 gr

Evolution: favorable.

7° Conclusions

Autre avantage du THAM: il peut être employé à n'importe quel moment de l'intoxication salicylée, et il n'y a pas pour lui ce danger qui plane sur le bicarbonate selon la phase d'intoxication où on se trouve. Il est préférable évidemment d'utiliser le THAM le plus rapidement possible pour éviter les liaisons salicylates-protéines, et pour permettre l'élimination la plus rapide des ions toxiques.

Nos doses étaient de l'ordre de 300 mg/kg; nous passons un bocal de THAM (soit 9 g) en 1/2 heure; la tolérance locale et générale dans ces 4 observations est excellente.

Donc, nous pensons que le THAM est une thérapeutique de choix des intoxications salicylées aiguës.

B) L'INTOXICATION BARBITURIQUE ET LE THAM

L'intoxication par les barbituriques est extrêmement fréquente; essentiellement volontaire dans un but d'auto-destruction, elle demeure un problème de constante actualité; il suffit de parcourir les fiches de réanimation d'un Service tel celui de la Clinique Médicale A (Pr MICHON) pour s'en rendre compte; frappant presque exclusivement le sexe féminin, si elle constitue pour ces candidats un moyen commode d'échapper « au monde dur dans lequel nous vivons », elle pose aux thérapeutes des problèmes parfois angoissants.

1° Ressources thérapeutiques

Il est évident que le traitement doit en être extrêmement précoce: nous pouvons schématiser avec MOLLARET, nos ressources thérapeutiques en 4 rubriques:

1° Tenter d'évacuer hors de l'organisme la part non encore réellement absorbée du toxique ingéré.

2° Tenter d'administrer un antidote neutralisant la part déjà absorbée ou à défaut administrer des substances neurostimulantes antagonistes des effets du toxique en cause.

3° Tenter par un traitement symptomatique de pallier les symptômes dangereux déjà réalisés ou d'avance redoutés, et cela jusqu'à ce que l'organisme ait fini de se libérer du toxique.

4° Tenter enfin parallèlement par un traitement vraiment physiopathologique et réellement efficace, de réduire au minimum le temps nécessaire à cette élimination du toxique par l'organisme.

Nous ne nous étendrons pas très longuement sur le premier geste : il est représenté par le lavage d'estomac ; il est réalisable si on intervient avant les six premières heures, et si la désespérée ne se trouve pas dans un coma profond ; sinon il est dangereux de le faire.

Le deuxième geste consiste à administrer des substances antidotiques ; ces substances qui ne sont pas antidotiques au sens véritable du terme mais plutôt des antagonistes, se recrutent dans la liste des neuro-stimulants ; ils ont l'inconvénient de surajouter une seconde agression inverse *et ils n'abrègent en rien l'élimination du toxique* ; rappelons ces substances : la strychnine, utilisée depuis longtemps (Mc COLLUM, HOGGARD, BERTRAND-FONTAINE, FLANDIN) ; avec elle, il y a un risque très réel d'hypoxie avec chute de la saturation oxygénée (DAVIES, Mc CULLUCH).

Les amphétamines sont également très utilisées : le maxiton, employé *trop* longtemps, risque d'entraîner une tachyphylaxie éphédrinique.

La bémegrade ou mégimide (éthyl-méthyl-glutarimide), a été utilisée largement par SHULMAN et SHAW, et en France par COSSA, DELAY, MICHON, RISER et COIRAULT ; produit plus « physiologique » que la strychnine, elle assure une stimulation nerveuse et vraisemblablement une repolarisation neuronique.

Le troisième geste est à l'honneur de l'Ecole Danoise sous la direction de CLEMESSEN; la mortalité par intoxication barbiturique a subi dans ce pays une courbe décroissante depuis 1945; ainsi en 1945, époque à laquelle était à l'honneur le lavage d'estomac et les neurostimulants, la mortalité était de 24,5 %; le lavage gastrique abandonné en 1946, avec les seuls neurostimulants on passait à une mortalité de 20 %. En 1947, fut mis en route le traitement symptomatique « anti-choc »: il consiste à considérer l'intoxication barbiturique comme une anesthésie prolongée, et à attendre l'élimination spontanée du toxique en assurant l'homéostasie en même temps qu'une prévention soigneuse des complications respiratoires et trophiques; jusqu'en 1949, on continuait à associer les neurostimulants; la mortalité baissait à 14 %. C'est à cette époque que les neurostimulants furent abandonnés; seul restait le traitement purement symptomatique; c'est ainsi que NILSON à Copenhague, obtient en 1951 une mortalité de l'ordre du 1/10 de celle de 1945. Un dernier progrès fut, en 1955, l'acquisition de drogues vasopressives puissantes telles la noradrénaline, prévenant rapidement le collapsus et les anuries; la mortalité atteignit finalement en 1957 le taux de 1,4 %.

2° Conceptions actuelles

Jusqu'à présent, nous voyons que *l'élimination* du barbiturique ne retenait aucunement l'attention; on le laissait s'éliminer spontanément tout en luttant contre les désordres qu'il créait. Pourquoi, par conséquent et d'une manière extrêmement logique, ne pas agir sur cette élimination *en l'accélérant*? C'est un moyen thérapeutique simple non agressif et qui semble plus physiopathologique.

Allant du plus complexe au plus simple, on réalisa d'abord une épuration extrarénale par rein artificiel; de bons résultats furent obtenus par SWAN et MERILL, HONEY et JACKSON. Mais ce moyen est certainement complexe et tous les services ne peuvent disposer d'un rein

artificiel. Le plus simple est de favoriser l'élimination des barbituriques par l'émonctoire naturel, *le rein*. Cette excrétion spontanée est lente, expliquant la durée de tels comas; en effet, le barbiturique le plus souvent employé, le phénobarbital, est peu métabolisé dans l'organisme: 15 % en 24 heures seulement; l'élimination rénale se fait par un double mécanisme de filtration-réabsorption: la quantité réabsorbée est de 80 à 90 % de la quantité filtrée.

Pour lutter contre cette lenteur, on proposa d'abord à la suite des travaux de BODO, BLOCH, GIOTTI et MAYNERT, LOUIS, une polyurie provoquée, l'augmentation de la diurèse entraînant un accroissement de l'excrétion rénale des barbituriques.

Mais cette méthode était encore *lente*: aussi on en vint à la méthode qui nous intéresse plus particulièrement, « *l'alcalinisation plasmatique et urinaire* »; le THAM pourra y rendre les plus grands services. Mais avant de parler de nos cas d'intoxications barbituriques traités par cette amine tampon, nous voudrions faire un rappel des données expérimentales de la méthode d'alcalinisation; cette méthode a vu le jour en France à l'hôpital Claude BERNARD, à la suite des travaux de MOLLARET et MONSALLIER; mais l'idée d'alcalinisation était déjà ancienne, et si elle a été reprise d'une manière efficace par MOLLARET, il ne faut pas oublier les précurseurs de cette méthode*.

3° La méthode d'alcalinisation

Le point de départ de cette mise au point fut le cas d'une guérison rapide d'une intoxication barbiturique par l'uti-

* Note: Le premier auteur à évoquer cette opinion fut FREY E. de Göttingen en 1931: il proposait déjà d'influencer l'intoxication au véronal par le bicarbonate de Na.

Vint ensuite un auteur tchèque JAN BECKA, de Brno, en 1934; il proposait de lutter contre l'acidose par l'hydroxide de magnésium.

SALZER et R. FISCHER, d'Innsbrück, dans une série d'articles publiés en 1936 proposent l'association des bicarbonates de Na par sonde gastrique et l'administration de glucose avec 2 O u. d'insuline.

Depuis ces précurseurs, l'idée s'était pour ainsi dire enfouie jusqu'aux travaux récents qui nous intéressent.

lisation de l'acétazolamide: on constata une alcalinisation des urines et une forte élimination de phénobarbital. La voie était alors ouverte sur les rapports entre les modifications du pH sanguin et urinaire et la répartition du phénobarbital dans l'organisme.

L'étude expérimentale que nous allons rapporter ici est extraite des travaux menés par l'équipe de l'hôpital Cl. BERNARD (notamment MONSALLIER et MOLLARET).

a) Protocole expérimental animal.

Deux groupes de chiens furent utilisés, pour démontrer d'une part les effets des variations du pH sanguin sur la répartition interne du phénobarbital, l'influence de l'alcalose urinaire sur l'élimination rénale du phénobarbital d'autre part.

I

Tableau n° 33

Type d'exp.	VARIATIONS MOYENNES	
	du pH artériel	du phénob. plasmat. (mg p. 1000)
—	—	—
Hyperventilation (10 exp.).	↗ de 7,34 à 7,57	↗ de 83 à 98
Hypoventilation (8 exp.) .	↘ de 7,62 à 7,35	↘ de 96,8 à 73,5
CO ₃ HNa (35 p. 1000) ..	↗ de 7,27 à 7,51	↗ de 86,4 à 95,5
Cl H N/4 (3 exp.)	↘ de 7,48 à 7,27	↘ de 97,2 à 76,4

II

Type d'exp.	VARIATIONS MOYENNES	
	du CO ₃ H urinaire (mEq/ml)	du phénob. urin. (mg/mn)
—	—	—
Acétazolamide (7 exp.) ..	de 11,2 à 39,8	de 0,48 à 0,69
CO ₃ HNa (7 exp.)	de 9,5 à 59,6	de 0,48 à 1,03
Ac. + CO ₃ HNa (3 exp.).	de 72 à 125,4	inchangé à 0,92

Le premier groupe comprenait des chiens néphrectomisés, recevant une injection I.V. de 60 à 200 mg/kg de phénobarbital sodique; les variations artificielles de pH étaient déclenchées soit par hyper ou hypoventilation, soit par perfusion de soluté alcalin ou acide. La conclusion était alors que *l'alcalose sanguine* provoque une *augmentation* de la quantité de phénobarbital dans les liquides extracellulaires ce qui, chez de tels animaux néphrectomisés, traduit une diminution du phénobarbital intracellulaire; inversement, l'acidose entraîne un passage du phénobarbital extracellulaire vers les cellules (tableau n° 33, I).

Le deuxième groupe comprenait des chiens non néphrectomisés, recevant une injection intraveineuse de phénobarbital (75 à 115 mg/kg) l'alcalinisation des urines étant obtenue par injection intraveineuse d'acétazolamide ou par perfusion de CO_2 HNa hypertonique ou les deux associés.

La conclusion est la suivante: « *l'alcalinisation des urines est suivie d'une augmentation de l'élimination rénale du phénobarbital* et la quantité de phénobarbital excrétée est directement proportionnelle à l'alcalinité de l'urine ». Cependant, il faut noter l'existence d'un plafond au delà duquel l'excrétion du barbiturique n'augmente plus (tableau n° 33, II).

Ce procédé est donc efficace; il agit en diminuant la quantité de barbiturique réabsorbé au niveau du tubule (de 80 à 66 % de la quantité filtrée).

Notons également que le phénobarbital se comporte comme un *acide faible*, ne se dissociant que lorsqu'on élève le pH; l'élévation de pH diminue la quantité d'acide non dissocié; or, la perméabilité de la membrane cellulaire à l'égard des acides faibles est fonction, en grande partie, de leur degré de dissociation; les formes non ionisées de ces acides étant plus aptes à franchir la membrane cellulaire que les formes dissociées, on conçoit que l'alcalinisation du plasma et des urines a pour effet d'entraver la pé-

nétration cellulaire du phénobarbital tant au niveau des cellules de l'organisme qu'au niveau des cellules du tubule rénal.

b) *Application humaine.*

Cliniquement, l'alcalinisation a été réalisée jusqu'ici par des perfusions de soluté bicarbonaté à 14/1000 ou à 30/1000; les quantités perfusées variant de 3 à 6 l/24 h. dans le premier cas, de 1 litre dans le deuxième cas.

Les résultats cliniques furent excellents, puisque sur 85 malades cités par MOLLARET, il n'y eut pour ainsi dire pas d'échec. Les résultats biologiques furent également ceux que l'on pouvait espérer selon les données expérimentales: MOLLARET cite le cas d'une malade dont le pH urinaire s'éleva de 5,6 à 7,9 et dont la clearance rénale du phénobarbital remonta de 8 à 14,5 ml/mn; d'autre part, l'alcalinisation abrège la durée du coma de façon physiologique en quelque sorte puisque cette diminution répond à une élimination effective du toxique et non à un réveil quelque peu artificiel provoqué par un neurostimulant.

Ainsi, toujours selon MOLLARET, pour 8 malades traités par réanimation et polyurie, la durée moyenne du coma fut de 7,1 jours (pour une dose moyenne de 6,8 g de barbiturique); pour 13 malades ayant reçu des solutés alcalinisants, la durée moyenne du coma fut de 3,8 jours (pour une dose moyenne de 7,7 g de barbiturique).

4° Introduction du THAM dans la thérapeutique de l'intoxication barbiturique

Mais actuellement, nous avons la chance de disposer d'un produit qui va pouvoir répondre à toutes les exigences du traitement de tels comas: c'est le THAM.

Comme nous l'avons vu dans l'étude expérimentale de son action rénale, comme nous l'avons dans l'intoxication salicylée, il est autant capable, sinon mieux que le bicarbonate, d'alcaliniser les milieux de l'organisme et des uri-

nes. De plus, il a un pouvoir de pénétration intracellulaire, réalisant en quelque sorte, dans chaque cellule, une micro-alcalinisation, tendant à évacuer le barbiturique; il alcalinise le plasma et les urines avec deux gros avantages sur le bicarbonate: il n'amène pas une masse d'ions sodium, ce qui est une contre indication de l'utilisation du bicarbonate chez des insuffisants rénaux ou chez des cardiaques ou chez des cœurs pulmonaires chroniques; d'autre part, il provoque, par sa propre action sur le tube rénal, un effet diurétique groupant ainsi les deux facteurs d'une bonne élimination des barbituriques:

- *une diurèse abondante,*
- *une alcalinisation* plasmatique et urinaire efficace.

Il faut, évidemment, employer le THAM avec les précautions d'usage, chez de tels sujets:

1° Respiration assistée si besoin, en cas d'hypoventilation due à la suppression du stimulus physiologique qu'est le CO_2 .

2° Surveillance biologique régulière du pH sanguin, de la pCO_2 , du pH urinaire.

3° Surveillance humorale et notamment du K (le THAM entraîne théoriquement une hyperkaliurie).

4° Surveillance de la glycémie, notamment chez de tels sujets comateux; il faut donc leur assurer un apport calorique suffisant (soluté glucosé) pour éviter l'effet hypoglycémiant du THAM.

5° Surveillance perfusionnelle locale habituelle (*strictement intraveineuse*).

5° Les observations dans la littérature

Les résultats cliniques du traitement de l'intoxication barbiturique par THAM sont satisfaisants; nous tenons à citer particulièrement les travaux de BALAGOT qui fut le premier à traiter l'intoxication barbiturique par le THAM.

Reprenant les constatations de LASSEN qui, lui, employait une solution d'urée (avec succès dans 14 cas) et avait constaté que l'augmentation de la diurèse élevait la clearance rénale des barbituriques de même que l'alcalinisation. Nous donnons ci-dessous le récit de cette première utilisation du THAM dans l'intoxication barbiturique, premier essai qui fut couronné d'un succès total:

« Une jeune femme de 22 ans est admise dans un état comateux à la suite de l'ingestion massive de gardénal (dose non précisée). A l'entrée, on constate qu'elle réagit faiblement à la douleur (pincements); le réflexe cornéen est absent, les pupilles ne sont pas en mydriase et réagissent à la lumière; la respiration est normale, la tension artérielle à 10/8, le pouls à 80. Le taux des barbituriques plasmatiques est de 40 mg/cm³. La malade est mise dans une chambre de réanimation (à noter la parfaite organisation des Américains à ce propos), elle est sondée, un cathéter en plastique est introduit dans une veine pour les perfusions, un enregistrement EEG et ECG permanent est pratiqué; la malade est mise sous oxygène, mais à ce moment la respiration est excellente. Le pH, la pCO₂, la standard bicarbonate sont respectivement déterminés par microméthode (que l'on aimerait pouvoir utiliser systématiquement dans nos Services); le taux des barbituriques plasmatiques est également déterminé. A ce moment, l'aréflexie était totale; les entrées et les sorties liquidiennes sont soigneusement notées, en vue d'une rééquilibration parfaite; les sécrétions pharyngées sont fréquemment aspirées. On notait alors un pH à 7,5, une pCO₂ à 43 mmHg, une SB à 30 mM/l et un taux de barbiturique de 100 mg/cm³.

Le traitement par THAM est alors mis en œuvre, à la dose de 300 mg/kg soit une première dose de 36,3 g; un contrôle régulier (toutes les heures) du taux des barbituriques plasmatiques et urinaires est institué. On constate une excellente diurèse; une deuxième dose de THAM est à nouveau perfusée soit une dose totale de 72 g/12 h. La première dose est perfusée à la vitesse de 6 cc/mn; il faut noter là, une tendance de la veine à se spasmer si on aug-

mentait le débit (cette constatation de BALAGOT, nous la retrouverons chez certains de nos nourrissons ayant reçu du THAM) et ce malgré le cathéter en plastique. Ce phénomène serait dû à l'hyperosmolarité et a été obtenu avec l'urée également.

La deuxième dose fut perfusée à la vitesse de 7 ml/mn. 20 heures après le début du traitement la jeune désespérée était complètement lucide; à aucun moment on eut à se servir de la respiration assistée. L'élévation de la diurèse se prolongea deux heures encore après la perfusion de THAM; ainsi on obtint une diurèse de 3.400 cm³ avec la première dose de THAM (36,3 g); ces urines contenaient 396 mg de barbiturique; si l'on compare ce chiffre avec les malheureux 82 mg éliminés spontanément durant une période témoin de 4 heures, on se rend compte du progrès réalisé. Au cours de la perfusion de la 2^e dose de THAM, la diurèse était à 2.700 cm³, entraînant 376 mg de barbiturique en 4 h. Moins de 3 heures après la perfusion de la 2^e dose de THAM, la malade réagissait aux stimuli, et était complètement réveillée en moins de 8 heures. Le taux plasmatique de barbiturique des 100 mg/cm³ avant THAM passait à 83 mg après la première dose, et à un taux inférieur à 61 mg après la 2^e dose ».

Cette observation consacre l'efficacité du THAM dans l'intoxication barbiturique. Le THAM répond à toutes les conditions nécessaires pour être un produit efficace dans pareils cas :

*Il est un bon diurétique,
Il alcalinise le plasma, les urines,
Il augmente l'élimination des électrolytes.*

Il faut cependant noter que le THAM provoque une fuite électrolytique (K, Na, Bic) et les auteurs Américains ont l'habitude de corriger empiriquement cette élimination prévisible, en rajoutant systématiquement du sodium et du potassium au THAM perfusé. C'est ainsi que pour ses 36,3 g de THAM, BALAGOT ajoute 1,75 g de ClNa et 0,37 g de ClK.

REVEILLAUD traita également des cas d'intoxication barbiturique par du THAM et avec succès également.

Nous citerons une de ses observations recueillie à la clinique Médicale du Pr DE GENNES, et concernant l'emploi du THAM dans une intoxication barbiturique survenant chez une *hypertendue*.

D'emblée, cette notion d'hypertension attire l'attention sur le danger des solutés classiques bicarbonatés dans de tels cas; en effet, le lactate ou le bicarbonate de sodium représentent un apporté hydrique et *sodé* nécessitant un fonctionnement cardiaque et rénal parfait; dans les cas contraires, leur emploi est limité, et le THAM prend tout son intérêt; c'est ce qui est arrivé dans le cas suivant:

« Mme J... C..., 66 ans, est hospitalisée le mardi 21 novembre, à 13 heures, dans un coma profond, avec hypotonie complète et aréflexie, sans signe de localisation, sans signe de déshydratation, sans myosis et avec un réflexe cornéen conservé; T.A.: 18/8, pouls normal: F.O. sclérose vasculaire, stade II; respiration normale sans encombrement; ni sucre, ni albumine dans les urines.

L'interrogatoire de la famille apprend que la malade est hypertendue depuis dix ans avec un maxima autour de 18. Elle a présenté un épisode hémiplegique de type vasculaire en 1957 qui a bien régressé, et depuis quatre ans il existe un syndrome dépressif majoré l'année dernière par la mort de son mari; la malade avait des idées de suicide, souffrait d'insomnies et utilisait habituellement des barbituriques. Les premiers résultats de laboratoire confirment l'hypothèse d'une tentative de suicide, réaction de PARRY très positive, glycémie 1,25 g/l; K: 4,2 mEq/l; urée: 0,35 g/l.

La chronologie des événements s'établissait ainsi: absorption de toxique dans la soirée du lundi; il s'est agi du phénobarbital (4 à 6 g absorbés) et de glutéthimide. La malade est découverte à son domicile le mardi matin vers 10 h. et hospitalisée dans le service du Pr. DC GENNES à 13 h., soit 15 à 18 h. après l'ingestion.

Devant la profondeur du coma, on décide d'instituer un traitement alcalinisant par perfusion intraveineuse de 0,5 l d'un soluté isotonique de bicarbonate suivant la méthode de MOLLARET. Mais rapidement les chiffres tensionnels deviennent inquiétants et atteignent 21/10 après une heure de perfusion; on décide alors de ralentir la vitesse de cette perfusion prévue pour 4 h. et de la faire passer lentement en 12 h. Mais la tension monte encore et atteint 25/11 à la 6^e heure de la perfusion. On termine alors très doucement le flacon de bicarbonate. Pendant ces 12 heures, on ne note aucune

amélioration des troubles de la conscience, il n'y a pas de modifications des réflexes; un encombrement respiratoire haut se développe nécessitant une aspiration pharyngée intermittente. Le volume de la diurèse pendant les 12 h. de la perfusion est de 1 litre. Mais à ce moment la T.A. est encore élevée, autour de 23-24 de maxima et on décide d'interrompre les perfusions de bicarbonate de crainte que la surcharge sodée n'entraîne de graves troubles tensionnels ou œdémateux. On se contente de perfuser du sérum glucosé à 30/1000, 1 litre en 12 h. avec 3 g de chlorure de potassium. Le mercredi à midi, l'état clinique reste inchangé et l'on décide de tenter une alcalinisation avec un produit non sodé, le THAM, amine tampon bien tolérée déjà utilisée par l'un de nous dans le traitement des acidoses métaboliques. Le produit est administré par un cathéter intraveineux en solution isotonique 0,3 M, deux litres en tout; le premier litre passe en 2 h. 1/2, le second en 4 h. 1/2, soit 70 g de THAM en 7 h. Le pouls, la tension, la respiration sont surveillés continuellement, le pH sanguin et urinaire, le volume de la diurèse toutes les heures. Pendant toute la durée de la perfusion, la T.A. *est restée stable* autour de 18/11. Le pH sanguin était mesuré sur du sang veineux: il était à 7,45 au départ, à 7,51 à la première heure, à 7,59 à la 3^e heure, et à 7,61 à la 7^e heure. Le pH urinaire était à 5,4 au départ, à 7 à la première heure, à 8,5 à la deuxième heure, et s'est maintenue autour de 8 pendant plus de 12 h. Le K à 3,6 mEq en cours de perfusion est remonté à 4,6 après correction intraveineuse. La diurèse s'est rapidement accrue, totalisant 1,350 l durant les 7 h. de perfusion. Il n'a été noté aucun trouble respiratoire net sous l'influence du THAM. Au cours même de la perfusion, l'état clinique s'est amélioré avec reprise d'une activité motrice inconsciente et articulation de quelques mots incompréhensibles. La perfusion a été interrompue le mercredi à 22 h.... L'état clinique continue de s'améliorer, la motricité réapparaît la première et le jeudi matin la malade exécutait quelques ordres simples. Elle commençait à parler le jeudi dans l'après-midi et était consciente vendredi matin. Au total, le coma a duré 60 h. » (Clinique du Pr DEGENNES).

Cette observation est un excellent résumé de tous les avantages que peut conférer l'emploi du THAM dans l'intoxication barbiturique:

— Il favorise l'élimination du phénobarbital (ici élimination de 290 µg/mn au cours de la perfusion de THAM et de 125 µg/mn au décours de cette perfusion).

— Il provoque une alcalinisation rapide sanguine et urinaire.

— Il est diurétique (diurèse moyenne de 193 ml/h avec le THAM).

Il n'est pas contre indiqué, bien au contraire, chez les hypertendus, les rénaux, les scléreux.

REVEILLAUD soulève également à propos de cette observation l'hypothèse déjà connue en ce qui concerne l'intoxication salicylée et l'insulino-résistance: le THAM entretrait en compétition avec des substances fixées sur les protéines, les libérant en partie; il déplacerait ainsi le phéno-barbital fixé, permettant une élimination accrue de celui-ci par le rein.

6° Nos observations

La plus caractéristique de nos observations d'intoxication barbiturique traitée par le THAM dans la clinique Médicale A, fut celle-ci:

Mlle J... A.-M., 27 ans; absorbe volontairement du Nembutal (25×100 mg); elle entre au Service le 26-9-1962, à 23 heures.

A l'entrée:

Coma profond, ne réagissant pas aux pincements; myosis ++; réflexes nauséeux et cornéens nuls; tension artérielle effondrée: la maxima est à 6.

La malade est extrêmement encombrée et nécessite une trachéotomie.

Traitement:

Le traitement, mis en route dans la nuit, est constitué par des perfusions de bicarbonate à 14 o/oo et du Mégimide à raison de 10 mg toutes les 1/2 heures. (Voir tableau n° 34).

Evolution:

Le lendemain, à 12 h. 30, la conscience est toujours nulle (soit après 12 heures de traitement).

On passe alors 500 cm³ de lévulose à 30 o/oo puis du THAM (16 g).

Le pH sanguin avant THAM était de 7,30 pour une R.A. de 60 volumes.

Le pH sanguin après THAM était de 7,39 pour une R.A. de 65 volumes.

Un échantillon d'urines prélevé avant l'administration de THAM montre des quantités très faibles de Nembutal, les doses étant à la limite de sensibilité des réactions. A partir de ce moment-là, la malade ne reçoit plus que du sérum lévulosé à 30 o/oo, avec du phosphate bipotassique; la conscience est toujours nulle 24 heures après le début de l'intoxication.

Le 28 à 13 heures, nouvelle perfusion de THAM (16 g) alors que le pH sanguin était redescendu à 7,29 pour une R.A. de 53 volumes; 5 heures après le début de cette perfusion, la malade commence à réagir aux pincements.

Le dosage des urines du 28-9-1962, soit après la perfusion de THAM, montrait alors la présence de 275 mg de Nembutal.

Un bilan urinaire pratiqué avant et après le THAM donnait les résultats suivants:

Avant	Après
—	—
K 1,32 g/l	K 1,47 g/l
Na 5,52 g/l	Na 3,49 g/l
Cl 4,21 g/l	Cl 3,86 g/l

A 22 heures, la malade remuait tête et jambes, et pouvait déglutir.

Le 29-9-1962, à 0 h. 30, elle ouvrait la bouche, soulevait la tête puis, dès lors, la conscience réapparaissait de plus en plus et on pouvait considérer la malade comme guérie ce jour-même; elle était décanulée et sortait le 3-10-1962 dans un état satisfaisant.

La durée exacte de ce coma, pourtant sévère, a été de 43 heures pour une dose totale de 2.500 mg de Nembutal; la conscience a commencé à réapparaître surtout après le début du traitement par THAM (32 g en tout); celui-ci a entraîné une élimination non négligeable de Nembutal en comparaison avec l'échantillon précédent.

Le THAM a été fort supporté et il n'y a pas eu besoin de respiration assistée; on a pu noter, en outre, une légère augmentation du K urinaire.

*
**

Entrée 23 h. (26-9-62).

Coma profond
Myosis ++
Encombrement : trachéotomie

23 h. 45 :

Bic. 14 ‰ (250 cc) *Mégimide* 2 cc ; *Effortil* Conscience 0

0 h. 45 :
(27-9)

Bic. 14 ‰ (250 cc) *Mégimide* 2 cc ; *Effortil* Conscience 0
toutes les 1/2 heures

3 h. :

Bic. 14 ‰ (250 cc)

Mégimide

5 h. 30 :

Bic. 14 ‰ (250 cc) Conscience 0
toutes les heures

8 h. 30 :

Bic. 14 ‰ (250 cc) Conscience 0

11 h. 30 :

Bic. 14 ‰ (250 cc) Conscience 0
soit après 12 h. de traitement, 1.500 cc de Bic Conscience 0

12 h. 30 :

Levulose 30 ‰ (500 cc) *Mégimide* *Lucidril* Conscience 0
(250 mg)

13 h. 30 :

THAM 16 g » » Conscience 0

15 h. :

Levulose (500 cc) » » Conscience 0

21 h. :

Levulose (500 cc) » » Conscience 0

24 h.:
(28-9-62)

1.500 cc de Levulose + 16 g de THAM, après 24 h. de traitement

8 h.:

Levulose (250 cc) arrêt Mégimide Conscience 0

10 h.:

Levulose (500 cc + K)

13 h.:

THAM (16 g)

15 h.:

Levulose (500 cc)

19 h.

22 h.

0 h. 30:

Bic. 14 ‰ (250 cc) — régit aux pincements, remue tête et jambes, déglutit, ouvre la bouche, soulève la tête, essaie de parler, est réveillée.

Traitement en 48 heures:

Mégimide: 440 mg; Levulose: 2 750 cc;
et THAM 32 g; Bicarbonate: 2 000 cc.

OBSERVATION N° 2

Cette deuxième observation est un peu moins « mixte » au point de vue thérapeutique: M. F...:

Intoxication par:

Gardenal injectable (0,20 × 5)

Eunoctal (20 comprimés à 0,10)

Phénergan: 1/2 bouteille

Optalidon: 2 suppositoires

Sobialcyclobarbital: 20 comprimés.

Comme on peut le voir, ce jeune désespéré n'avait rien négligé pour réussir dans sa tentative; il est admis 1/2 heure environ après le début de son intoxication, un dimanche; subscient à l'entrée, il sombre rapidement dans le coma.

Un bilan pratiqué donnait les résultats suivants :

pH	7,36
R.A.	57 vol.
Na	3,25
K	0,146
Cl	3,51

Il reçoit une perfusion de glucose à 30 puis à 10 ‰ et un *flacon de THAM* (9 g) puis un nouveau glucosé à 10 ‰.

Un nouveau bilan pratiqué donnait :

Na	3
K	0,126
Cl	3,51

Vers 16 heures, soit 7 heures après le début de son intoxication, il présente une agitation marquée et des réflexes vifs; on repasse 9 g de *THAM*, l'équilibration hydroélectrolytique se poursuivant par ailleurs avec du sérum glucosé; durant la nuit, il présente une heure de conscience. Il reçoit le lendemain matin un *nouveau flacon de THAM* (9 g) et du *Lucidril*; dans la matinée alors, la conscience réapparaît progressivement, et le malade dans la journée peut boire un jus d'orange; on poursuit l'équilibration par du sérum glucosé et du K, les bilans humoraux montrant un net déficit potassique, encore accentué par l'emploi du *THAM*; le lendemain, le malade était complètement rétabli.

Ainsi ce coma traité précocement certes, a été dissipé en un peu plus de 24 heures; l'alcalinisation des urines a été obtenue uniquement par des perfusions de *THAM* (27 g en tout); en aucun moment, il n'y eut d'acidose sanguine, ni d'anurie, ni d'hypoventilation nécessitant une respiration assistée.

7° Conclusions

Par conséquent, à l'appui des travaux de l'équipe de l'Hôpital Claude BERNARD, à l'appui des observations de REVEILLAUD et de BALLAGOT, nous pouvons considérer que l'alcalinisation des milieux plasmatiques et urinaires constituent un traitement de choix de l'intoxication barbiturique d'une part et que d'autre part, le *THAM*, amine tampon à effet intracellulaire et extracellulaire en constitue une thérapeutique préférentielle, car :

- plus efficace que le bicarbonate, dont on connaît le pouvoir d'élimination accrue des barbituriques,
- ne submerge pas l'organisme sous un apport excessif de sodium,
- exerce une action diurétique,
- tamponne également les milieux intracellulaires.

L'avenir se chargera de prouver ces quelques faits plaissant en la faveur de l'utilisation du THAM, nous en sommes convaincus.

C) AUTRES INTOXICATIONS

INTOXICATION PAR LA QUINIDINE

Les effets du THAM furent expérimentés également au cours de cette intoxication. Les auteurs américains (SIERRA et coll.) se sont proposés de comparer l'efficacité du THAM à celle du lactate de sodium vis-à-vis de la toxicité cardiaque de la quinidine.

Ils avaient en effet constaté que les solutés de lactate de sodium hypertonique utilisés, avec ou sans bitartrate de lévartérénol, ne permettaient pas de faire disparaître chez l'animal les troubles du type dissociation auriculo-ventriculaire dus à une intoxication quinidique.

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Ils utilisèrent 39 chiens dont les manifestations ECG étaient divisées en 2 groupes :

- les unes réversibles ;
- les autres irréversibles (périodes d'arrêt sino-auriculaire avec échappement nodal et rythme nodal).

Parmi ces animaux, *tous ceux* qui n'étaient soumis à aucune thérapeutique mouraient.

Onze chiens présentant une dissociation auriculo-ventriculaire et un chien avec un rythme nodal, mouraient également malgré l'administration intraveineuse de lactate de sodium hypertonique.

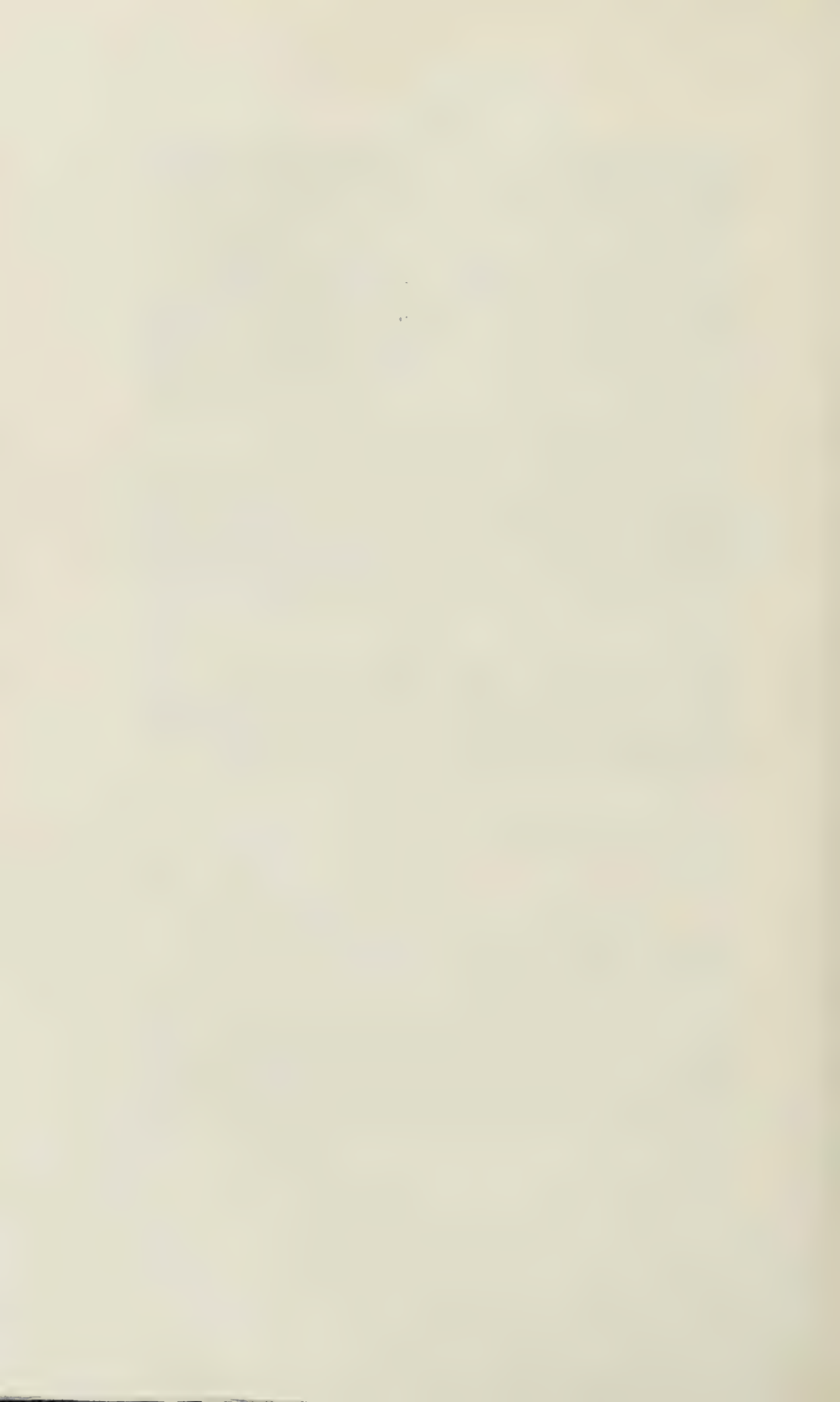
Quatre chiens, en rythme nodal, mouraient également malgré l'administration d'une solution de bitartrate de lévartérénol.

Par contre, chez 14 chiens présentant de telles manifestations irréversibles par intoxication quinidique, le THAM permettait 12 survies. Chez 9 de ces chiens, le THAM avait été utilisé seul et il y eut 2 morts; chez les 5 autres, l'administration de THAM entraîna rapidement un retour à la normale des complexes QRS, la reprise d'une activité auriculaire normale étant assurée alors par l'emploi du bitartrate de lévartérénol.

L'expérimentation animale étant concluante, on peut penser que le THAM puisse être utilisé avec succès en thérapeutique humaine dans la même intoxication. Nous profitons de ce paragraphe consacré à un aspect cardiologique pour poser une question: *pourquoi ne pas utiliser le THAM dans la réduction du stade critique d'un pouls lent permanent?*

INTOXICATION PAR LE CO

Entre autre thérapeutique, nous avons également utilisé des perfusions de THAM dans cette intoxication.



CHAPITRE VI

Le THAM en Réanimation Médico-Chirurgicale **Applications diverses**

CHAPITRE VI

LE THAM EN REANIMATION MEDICO-CHIRURGICALE APPLICATIONS DIVERSES

I. INTRODUCTION.

II. LE THAM ET LA CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE;

A) *Les principales causes d'acidose chirurgicale.*

- 1° Acidose respiratoire pure.
- 2° Acidose métabolique.
- 3° Les acidoses mixtes.

B) *Problèmes posés par les techniques actuelles.*

- 1° Conséquences de la circulation E.C. sur l'équilibre acido-basique.
 - a) Rupture de l'équilibre acido-basique.
 - b) Constatations cliniques de COWLEY.
 - c) Problème de l'acidité du sang conservé.
 - d) Période post-opératoire.
 - e) Conclusions de PEIRCE.
- 2° Introduction du THAM dans la C.E.C.
 - a) Ses indications.

C) *L'arrêt cardiaque et circulatoire.*

- 1° Etude expérimentale.
 - a) Arrêt circulatoire simple.
 - b) Arrêt circulatoire à différents niveaux d'hypothermie.
 - c) Conclusions.

2° Arrêt cardiaque hypothermique sans C.E.C. et avec perfusion de THAM.

- a) Protocole expérimental.
- b) Conséquences.
- c) Applications cliniques.

3° Problème de l'arrêt cardiaque « accidentel ».

- a) Les cas de CLARK.
- b) Notre prévention.

D) *THAM et acidose post-opératoire.*

E) *Conclusions.*

III. LE THAM ET L'ACIDOSE TRANSFUSIONNELLE. PROBLÈMES DE LA CONSERVATION DU SANG.

A) *Les faits concrets.*

B) *Etudes expérimentales de NAHAS.*

- a) Première série sans THAM.
- b) Deuxième série avec THAM.
- c) Commentaires.

C) *Effets du THAM sur le sang conservé.*

- 1° Protocole expérimental.
- 2° Action du THAM sur le pH.
- 3° Action du THAM sur la glycémie.
- 4° Action du THAM sur la kaliémie.
- 5° THAM et autres constantes sanguines.

D) *Conclusions.*

IV. PROBLÈME DES SUBSTANCES UTILISÉES EN PERFUSION I.V.; L'UTILITÉ DU THAM.

V. THAM ET CHOC ENDO-TOXINIQUE.

VI. THAM ET INSUFFISANCE RESPIRATOIRE.

VII. THAM ET ALCALOSE MÉTABOLIQUE.

VIII. NOTE TECHNIQUE: *Une méthode de mesure rapide et précise de l'équilibre acido-basique.*

I. — INTRODUCTION

Nous venons de passer en revue les indications du THAM dans les grandes disciplines médicales : néphrologie, diabétologie, pédiatrie, toxicologie.

Il reste encore un grand nombre d'applications possibles de cette amine tampon qui relève d'un domaine plus spécialisé, puisque intéressant la chirurgie cardio-vasculaire et la transfusion sanguine entre autre. On pourrait penser que ce sont là problèmes concernant uniquement quelques spécialistes, mais la réalité est toute autre. Les miracles que la chirurgie à cœur ouvert a pu réaliser demandent un certain nombre de « protocoles » entrant dans le cadre plus large de la réanimation ; ainsi l'hypothermie adjointe actuellement à la chirurgie à cœur ouvert, avec arrêt circulatoire, voit son déroulement s'améliorer par l'utilisation du THAM. L'arrêt cardiaque qui appartient, certes, au domaine de la chirurgie cardio-vasculaire, appartient également au médecin généraliste qui doit savoir les avantages que l'on peut tirer de l'emploi du THAM. Les centres de transfusion peuvent également s'intéresser au THAM pour remédier à l'évolution acide de leur sang conservé. Problème qui se généralise et atteint le cadre de la réanimation médico-chirurgicale lorsqu'il faut transfuser massivement un hémorragique, un choqué post-opératoire ; le problème de l'exsanguino-transfusion est un problème de presque tous les jours ; là aussi il faut éviter une acidose transfusionnelle ; de même que la mise en route d'un cœur-poumon artificiel demande une certaine quantité de sang frais ou conservé à défaut ; le THAM trouvera une place de choix dans tous ces cas.

Nous ne reparlerons plus dans ce chapitre consacré plus spécialement à la réanimation, de l'action du THAM sur les analeptiques cardio-vasculaires dont il potentialise l'action ; l'intérêt peut en être vue immédiatement.

Nous ouvrirons un paragraphe spécial à l'emploi du THAM dans le choc endo-toxinique, étudié notamment par les auteurs américains.

Enfin, après avoir rappelé ce que l'on pouvait attendre du THAM dans l'insuffisance respiratoire, nous parlerons de son utilisation qui peut sembler à première vue paradoxale, dans l'alcalose métabolique.

II. — LE THAM ET LA CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

L'acidose métabolique n'est pas uniquement du domaine médical; les causes en sont multiples et peuvent être aussi bien retrouvées dans le domaine chirurgical. La connaissance de l'existence de cette acidose métabolique, les moyens de mesure de l'équilibre acido-basique, l'énorme développement actuel de la chirurgie cardio-vasculaire avec les méthodes inhérentes de cœur-poumon artificiel et d'hypothermie, tout cet ensemble de faits a contribué largement à explorer de manière plus précise ce trouble et à le corriger au mieux possible.

A) LES PRINCIPALES CAUSES D'ACIDOSE CHIRURGICALE

Elles sont au nombre de 3:

1° *L'Acidose respiratoire pure.* Elle ne nous retiendra que peu; elle est aisément évitable pour peu que les précautions élémentaires soient respectées au cours d'une anesthésie; elle se produit à la suite d'une rétention de CO_2 ; son danger est qu'elle peut parfois être difficile à reconnaître, notamment lorsque l'oxygénation est *cliniquement* bonne; l'élévation de la T.A. en est le meilleur signe. Cette acidose respiratoire peut être due à un encombrement des voies respiratoires par diverses sécrétions, à l'utilisation d'une sonde d'intubation, de trop faible calibre; l'anesthésie déprimant déjà les centres respiratoires, il est facile de concevoir que ces deux causes provoquent une rétention de CO_2 . Dans d'autres cas, l'oxygénation est bonne au départ,

mais certains facteurs empêchent une bonne ventilation et, par la suite, une élimination satisfaisante du CO_2 : ainsi la position particulière, en décubitus latéral, au cours des interventions thoraciques pour pneumotomie par exemple, une sonde d'intubation poussée trop loin et supprimant la ventilation d'une des deux bronches souches, l'absence d'intubation, enfin, chez un opéré présentant une respiration superficielle et de faible amplitude.

Cette acidose ne requiert, en général, aucun traitement par substances anti-acides et n'est justiciable que d'une bonne ventilation, assurant l'élimination du CO_2 en excès; nous reviendrons d'ailleurs sur ce type d'acidose en exposant les variations de l'équilibre acido-basique qui peuvent survenir dans le processus du cœur-poumon artificiel.

2° *L'acidose métabolique*. Elle est de constatation fréquente au cours des techniques opératoires cardio-vasculaires, soit qu'elle provienne d'une irrigation insuffisante des tissus, conduisant à un catabolisme défectueux et accumulation de radicaux-acides non oxydés, soit qu'elle soit additionnelle.

Dans le premier cas, nous pensons essentiellement au débit insuffisant des circulations extra-corporelles du début de cette ère chirurgicale; ces circulations s'effectuaient alors sous *normothermie* et les débits de perfusion étaient de l'ordre de 30 à 50 cc/kg; si les résultats demeuraient bons pour les circulations extra-corporelles n'excédant pas 25 à 30 mn, par contre des perfusions plus longues conduisaient à des acidoses métaboliques progressivement croissantes et parfois irréversibles.

Une nette amélioration a été apportée par l'utilisation de gros débits de circulation associée à l'hypothermie (COWLEY); nous pensons également à la technique du clampage de la veine cave sus-diaphragmatique, associée avec une hypothermie; malgré l'hypothermie qui diminue les besoins en oxygène, il se produit une accumulation des radicaux acides dans le secteur sous-jacent à la ligature, donc une acidose métabolique.

Dans le deuxième cas, nous pensons à l'utilisation au cours de ces circulations extra-corporelles, du sang conservé sur solution ACD; on connaît bien maintenant le degré d'acidité d'un tel sang, et il est facilement concevable que l'utilisation massive de ce sang non corrigé puisse induire la balance acido-basique vers une acidose métabolique elle aussi.

Tous ces cas d'acidose métabolique demandent à être corrigés dans la mesure du possible, l'acidose constituant ainsi un danger tangible; *le THAM y trouvera une place de choix.*

3° *Les acidoses mixtes.* Elles associent à la rétention de CO₂, une acidose métabolique; elles se retrouvent également dans la chirurgie à cœur ouvert avec circulation extra-corporelle.

B) PROBLÈMES POSÉS PAR LES TECHNIQUES ACTUELLES

La chirurgie cardio-vasculaire a subi un énorme essor lorsqu'on a réussi à intervenir sur un cœur pratiquement exsangue. Ce fait nécessitait un arrêt circulatoire trans-cardiaque et, par conséquent, l'utilisation d'une circulation extra-corporelle subvenant à l'oxygénation nécessaire au maintien des structures tissulaires; l'hypothermie fut associée à cette technique.

Un autre moyen permettant d'opérer à « cœur sec » est le clampage de la veine cave susdiaphragmatique, l'azygos étant au préalable liée; cette dernière méthode permettant de se passer de l'appareillage complexe de la circulation extra-corporelle.

Nous envisagerons successivement les problèmes posés par le cœur-poumon classique en y incluant l'apport de l'hypothermie et, enfin, l'arrêt circulatoire sans circulation extra-corporelle.

1° Conséquences de la circulation extra-corporelle sur l'équilibre acido-basique

Une étude soigneuse en a été faite par PEIRCE; tout d'abord, il faut bien préciser qu'une acidose sévère ne doit pas se produire au cours d'un tel protocole si les précautions d'usage sont respectées.

a) *Rupture de l'équilibre acido-basique*

Une acidose respiratoire peut se produire mais, à vrai dire, elle est exceptionnelle; le système de ventilation éliminant de façon efficace le CO_2 ; par contre, une telle acidose peut se produire *après le retour d'une circulation normale*, soit par dépression des centres respiratoires par l'anesthésie, l'hypothermie, l'acidose métabolique, soit par l'existence de lésions pulmonaires antérieures.

L'acidose métabolique, elle, est loin d'être exceptionnelle; rappelons qu'elle est due à l'accumulation anormale dans les différents secteurs liquidiens de l'organisme, tant extra-cellulaire qu'intra-cellulaire, d'acides organiques intermédiaires qui, normalement, devraient être oxydés en CO_2 et H_2O , et d'acides inorganiques normalement excrétés par la voie rénale.

La constatation d'une acidose métabolique sévère est le corollaire d'une insuffisance de l'irrigation corporelle: elle est le signe d'une dette en oxygène des tissus, dette qui sera d'ailleurs longue à être remboursée si on laisse les choses évoluer spontanément. Divers facteurs interviennent dans la genèse de cette acidose et, notamment, comme nous l'avons déjà dit plus haut, le débit de perfusion. COWLEY et coll. se sont penchés sur ce problème et ont constaté que le problème de l'acidose métabolique, au cours des perfusions prolongées, a été considérablement amélioré par l'utilisation de gros débits de circulation calculés sur la surface corporelle et les besoins d'oxygène. L'utilisation d'une hypothermie modérée (30°) apportait encore un progrès, sachant que l'hypothermie est un *moyen de lutte contre l'installation*

d'une acidose puisqu'elle réduit considérablement les besoins en oxygène. L'hypothermie profonde (15° et moins) permet également des manœuvres intra-cardiaques plus difficiles puisque permettant alors un arrêt circulatoire complet non préjudiciable. A ce point de vue, les hauts débits circulatoires utilisés pour l'induction de l'hypothermie profonde assurent une irrigation satisfaisante du cerveau et des autres organes vitaux procurant ainsi un refroidissement important de ces organes, donc une réduction de leur métabolisme et, par conséquent, une protection maxima au cours de l'arrêt circulatoire total ultérieur ; ceci est très important, connaissant la sensibilité extrême des tissus nerveux à l'anoxie.

b) *Constatations cliniques de COWLEY*

COWLEY donne l'exemple de 17 malades opérés selon la technique de l'hypothermie profonde associée à un système cœur-poumon et échangeur de température ; il s'agissait de communications inter-ventriculaires, de communications inter-ventriculaires et sténose pulmonaire, de CIV + CIA + sténose tricuspidiennne, de sténose infundibulaire de l'artère pulmonaire, etc... L'âge des malades allait de 3 à 37 ans ; les températures extrêmes furent de l'ordre de 7,8° pour la plus basse ; sur les 17 malades, 6 furent opérés sans arrêt circulatoire, la perfusion sanguine étant maintenue à 50 % du débit d'induction basale au moment des températures les plus basses. Nous avons rassemblé les 6 cas de COWLEY traités de la sorte.

Les autres malades furent soumis à un arrêt circulatoire complet pendant 20 à 63 mn (fig. 35) ; nous n'en représenterons que 3 sur ce même tableau.

Une constatation se dégage aisément : l'utilisation de l'hypothermie profonde *supprime* l'acidose métabolique qu'il y ait ou non un arrêt circulatoire complet. Le pH moyen artériel pré-hypothermique était à 7,57 (légère alcalose métabolique du fait d'une hyperventilation antérieure à l'hypothermie, permettant ainsi une bonne accumulation d'oxy-

Age/poids-kg	Diagnostic	Durée à 15° C (mn)	Plus basse température	Durée du réchauffement (35° C)	Arrêt circulatoire (mn)	AVt REft	pH artériel	
							Plus basse température	2 h. post. opér.
26/46	CIV + HT pul	22	10	29	0	7,42	7,42	
6/20,5	CIV+HT pul.	15	10	28	0	7,61	7,47	
7/21	CIV+ PDA	17	11	33	0	7,67	7,51	7,46
33/136,5	RM + IM	39	12	87	0	7,48	7,38	7,42
2/13	CIV + RMI	13	13	22	0	7,58	7,54	7,43
5/18,6	CIV	17	13,7	31	0	7,64	7,50	7,43
13/43	CIA septum primum avec fente mitrale	8	11	28	61	7,63	7,66	7,48
3/12,3	CIV	5	9,5	27	21	7,47	7,44	7,43
3/14,8	CIA	8	9,5	21	20	7,49	7,40	7,40

Tableau n° 35

gène dans les tissus). Il oscillait entre 7,24 et 7,60 au cours de l'hypothermie profonde, et revenait à la normale après l'intervention au cours du réchauffement. Ici donc, *aucune substance anti-acide* ne fut utilisée, l'acidose métabolique n'étant combattue que par des moyens « physiologiques ». Le gros débit utilisé pour le refroidissement du sang joue un rôle très important ; les organes vitaux se refroidissent, en effet, à des vitesses variées et, de plus, les débits vers l'encéphale, la zone splanchnique et les reins sont réduits par vaso-dilatation périphérique ; pour assurer un refroidissement suffisant et généralisé, il faut donc une injection bien uniforme et, par conséquent, un débit important. De plus, l'hyperventilation modérée de la période pré-hypothermique barre la route à tout déficit d'oxygène et, par conséquent, à toute acidose métabolique avant la mise en route de la circulation extra-corporelle.

c) *Problème de l'acidité du sang conservé*

Le problème de l'irrigation étant réglé, il ne faut pas oublier que l'adjonction dans le circuit d'une certaine quantité de sang conservé induit également une acidose métabolique ; nous avons vu dans un chapitre consacré à la conservation du sang, l'acidité marquée du sang conservé sur ACD (somme de l'acidose de dilution, de la solution ACD, de l'activité métabolique durant la conservation à 4° C). Il y a donc intérêt à tamponner cette acidité, ce qui a été préconisé, par l'adjonction extemporanée d'une dose d'environ 10 mEq de tampon pour 600 cc de sang ; le THAM trouve ici une place de choix puisque nous avons pu constater sa faible toxicité sur les constituants sanguins.

d) *Période post-opératoire*

Enfin, la période post-opératoire n'est pas exempte non plus de dangers ; la période de réchauffement doit être progressive dans le temps, non brutale, car la fonction myocardique est encore insuffisante pour assurer une irrigation normale d'emblée.

e) *Conclusions de PEIRCE*

PEIRCE dégageait les mêmes conclusions : « En somme, une circulation extra-corporelle bien conduite, sous une ventilation satisfaisante et des contrôles du pH, ne doit pas permettre l'installation d'une acidose qu'elle soit respiratoire ou métabolique ; le meilleur moyen de s'assurer du bon fonctionnement de la C.E.C. est la mesure de l'équilibre acido-basique avant, pendant et après. »

2° *Introduction du THAM dans la C.E.C.*

L'emploi de substances anti-acides dans le cadre d'une C.E.C. nous amène à l'utilisation du THAM dans ce cadre bien précis de la chirurgie cardio-vasculaire.

a) *Ses indications*

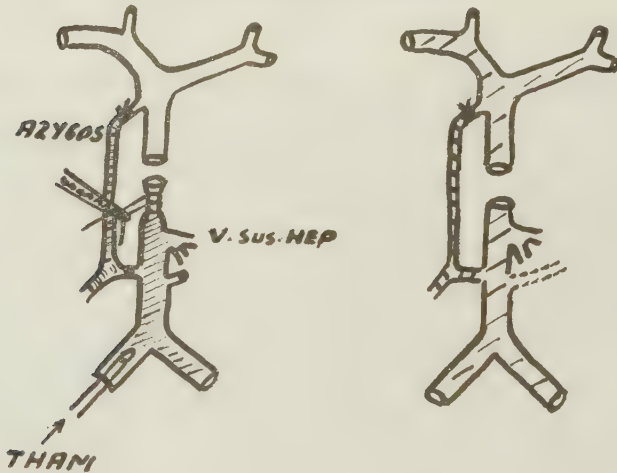
D'emblée, il faut rejeter ce qui n'est pas une indication ; pour PEIRCE, il est dangereux de combattre une acidose respiratoire par de tels anti-acides, alors que la rétention de CO₂ est peu dangereuse puisque rapidement combattue par une respiration normale ; par contre, cette contre-indication devient *relative* dans la période post-opératoire ; le malade n'étant plus sous la régulation d'une ventilation « extemporanée », il peut être utile de donner du THAM si l'état pulmonaire est déjà défectueux antérieurement, et ne permet pas une ventilation satisfaisante ; mais connaissant le pouvoir dépressif du THAM, à ce point de vue, il faut s'assurer de la possibilité de disposer d'une ventilation assistée, en cas d'apnée.

Un autre danger est possible : *un excès de THAM*, le sujet ayant par la suite éliminé tout son CO₂ par hyperventilation, peut conduire à une *alcalose sévère*, et même mortelle. PEIRCE rapporte cet exemple expérimental : un chien, en circulation extra-corporelle, reçut du THAM ; bien que les doses administrées furent telles que la correction du pH ne fut que partielle pendant la circulation extra-corporelle il se produisit, néanmoins, une légère alcalose

métabolique. L'intervention finie et la circulation redevenue normale, on mit en route une respiration assistée car il y avait une dépression respiratoire; ceci entraîna une élimination exagérée du CO_2 et la conséquence en fut une *alcalose mortelle*.

Voilà en ce qui concerne l'acidose respiratoire; pour l'acidose métabolique, il ne faut pas oublier qu'elle n'est pas toujours un danger, mais qu'elle peut être également un auxiliaire, un avertisseur; elle renseigne sur la bonne marche de la C.E.C.; se passer d'emblée de ce symptôme peut être dangereux car on ne retrouve plus la cause de cette baisse de pH puisque masquée artificiellement; c'est un peu comme si le traitement d'un choc hémorragique se

Schéma des expériences de clampage intra-thoracique de la veine cave inférieure.



A: V.C.I. clampée, ainsi que azygos.
B: Lever du clamp.

résumait à l'administration de vaso-presseurs; la tension artérielle peut se maintenir artificiellement mais la cause profonde reste non traitée. Aussi, il vaut mieux ne traiter en ce sens que les acidoses métaboliques amenant le pH en dessous de 7,25 (à la température du patient) et qui montrent, en outre, des signes évidents d'évolutivité. Le

THAM trouve là une indication d'autant qu'il peut être donné également en cas d'acidose mixte lorsqu'il y a quelques difficultés à l'élimination du CO_2 . Il a, en outre, le très grand avantage *de ne pas apporter de sodium*.

Nous avons reproduit un tableau de PEIRCE groupant les avantages et les inconvénients de l'utilisation du THAM dans une circulation extra-corporelle; ce tableau ne groupe d'ailleurs que les différentes propriétés du THAM que nous avons déjà passé en revue; nous ajouterons cependant une autre propriété du THAM vis-à-vis de la C.E.C.: l'expérimentation a prouvé que *le THAM n'augmente pas la vitesse d'excrétion de l'héparine*, donc il n'y a *aucun retentissement sur la coagulation à craindre* (tableau n° 36).

*Avantages et inconvénients de l'utilisation du THAM
au cours du « cœur-poumon » artificiel (PEIRCE)*

AVANTAGES :

- Efficacité dans les acidoses
 métaboliques
 respiratoires
 mixtes.
- Susceptible de corriger une acidose intracellulaire.
- Relativement non toxique.
- Aucun apport sodé.
- Excrétion rénale rapide.
- Augmente l'excrétion urinaire du CO_2 .

INCONVÉNIENTS :

- Peut masquer l'étiologie d'une acidose.
- Effets non désirables sur la glycémie, la kaliémie et la distribution de l'eau.
- Effet dépresseur du centre respiratoire, aggravant l'hypoxie.
- Perte urinaire indésirable d'eau et d'électrolytes.

Si la C.E.C. sous hypothermie ne fournit pas au THAM l'occasion d'une indication majeure, il n'en est pas de même de l'arrêt cardiaque, thérapeutique ou non, hypothermique

ou non. Nous touchons, ici, à la fois, à la chirurgie cardiovasculaire d'avant-garde et à la *réanimation médicale en passe de devenir courante*.

C) L'ARRÊT CARDIAQUE ET CIRCULATOIRE

1° Etude expérimentale

Nous nous arrêterons tout d'abord aux études expérimentales consacrées aux effets métaboliques de l'arrêt circulatoire et à l'étude de leur correction.

a) *Arrêt circulatoire simple*

BÉNICHOUX et ses coll. ont ainsi étudié l'apparition d'une acidose métabolique déclanchée par un clampage temporaire sus-diaphragmatique de la veine cave inférieure; durant le temps de clampage, il se développe une acidose métabolique dans la partie inférieure du corps sous-jacente à la ligature; en outre, la veine azygos est également liée (fig. 36).

Lorsque le déclampage a lieu, le sang acidotique ayant stagné, va passer dans la circulation générale, se mélangeant au sang normal, réalisant ainsi une *acidose métabolique*.

Cette expérience a été réalisée sur des chiens anesthésiés et intubés avec une respiration contrôlée à 100 % d'oxygène. L'artère et la veine fémorale sont cathétérisées pour enregistrer les pressions et prélever des échantillons sanguins. Après 30 mn de clampage de la veine cave inférieure dans le thorax la PaCO_2 du sang de la veine cave inférieure dépasse 100 mm de mercure, tandis que celle de la veine cave supérieure est de 75 mm de mercure; cette dernière élévation prouvant d'ailleurs un mélange des sangs veineux malgré la ligature de l'azygos. Les animaux témoins supportent très mal cette occlusion: ils meurent ou bien restent paraplégiques. La limite supérieure de la tolérance du clampage de la veine cave inférieure semble être de 10 mn. Cette expérience n'a pas qu'un simple intérêt théorique;

pratiquement, en effet, une telle occlusion peut survenir au cours d'une résection hépatique lorsque la veine sus-hépatique étant trop courte, il peut être nécessaire de poser un clamp sur la veine cave inférieure; d'autre part, dans la chirurgie à cœur ouvert, avec circulation extra-corporelle, le débit de la veine cave inférieure peut être extrêmement réduit lorsque la canule est de calibre insuffisant ou bien lorsqu'elle est trop enfoncée vers la veine sus-hépatique ou bien lorsqu'elle est tout simplement coudée. Dans la pathologie plus spécialement médicale, l'obstruction de cette portion de la veine cave inférieure est plus souvent incomplète et chronique, se rencontrant dans les *thromboses* et les *compressions extrinsèques* par périhépatite, lobe de SPIEGEL anormalement hypertrophié, et surtout dans le *syndrome de BUDD CHIARI* avec thrombose extensive dans les veines sus-hépatiques; les *malformations congénitales* exposent plus particulièrement à l'obstruction par thrombose.

Par conséquent, le clampage de la veine cave inférieure, dans sa portion thoracique produit en normothermie une *acidose métabolique dans le territoire sous-jacent*; tel est le premier point expérimental.

b) *Arrêt circulatoire*

à différents niveaux d'hypothermie

Nous recherchons le deuxième point expérimental dans les travaux de BLAIR et coll. qui étudient les effets métaboliques de l'arrêt circulatoire mais à différents niveaux d'hypothermie. Toutes ces expérimentations n'utilisent pas jusqu'à présent de THAM.

L'introduction de l'hypothermie dans la technique de l'arrêt circulatoire procure fondamentalement une tolérance augmentée à une réduction d'oxygène. La période de sécurité au cours de l'arrêt circulatoire est fonction, en effet, des capacités métaboliques de la cellule en regard de la diminution exponentielle de la quantité d'oxygène disponible, de l'adaptation en métabolisme anaérobie, de la tolérance à

l'accumulation des métabolites qui sont essentiellement *des métabolites acides*, induisant une acidose métabolique.

LES EXPÉRIENCES DE BLAIR

BLAIR utilise ainsi des chiens, avec clampage et normothermie, hypothermie modérée et hypothermie profonde. Pour les chiens en normothermie et hypothermie modérée, l'arrêt circulatoire a été déterminé par des lacs passés autour des deux veines caves, la veine azygos ayant été préalablement liée.

Dans le groupe de l'hypothermie profonde, avec circulation extra-corporelle, une canule a été introduite dans chacune des veines cave à travers l'oreillette droite et dans l'artère fémorale. La circulation a été arrêtée en stoppant la pompe et en clampant les canules veine cave et artère fémorale. Pour connaître les effets métaboliques de l'arrêt circulatoire, des prélèvements sanguins furent réalisés en vue du calcul du pH de la saturation d'oxygène de la $p\text{CO}_2$, de l'acide lactique et de l'ammoniaque. Enfin, une ventilation sous pression positive intermittente a été utilisée. Les résultats ont été comparés avec une série témoin de chiens uniquement anesthésiés et en normothermie pendant une période de 3 heures.

On peut dégager les résultats suivants : une simple anesthésie prolongée provoque déjà une baisse du pH due à une augmentation de l'acide lactique; si les saturations oxygénées, artérielles n'ont pas varié, par contre les saturations veineuses fémorales et jugulaires baissèrent dès la deuxième heure.

L'introduction de l'hypothermie simple sans arrêt cardiaque, annule la baisse du pH et l'élévation du taux de l'acide lactique. Si l'arrêt cardiaque durant un laps de temps de 3 mn est relativement bien toléré, par contre, lorsque cet arrêt est porté à 6 mn, une acidose marquée s'installe avec augmentation de la $p\text{CO}_2$, de l'acide lactique, une diminution de la saturation oxygénée veineuse, une aug-

mentation de l'ammoniémie; si à cet arrêt circulatoire de 10 mn est adjoint une hypothermie à 28° environ, *il n'y a pas* de perturbation biologique notable.

Sous hypothermie profonde enfin, il n'y a aucune modification du pH durant l'arrêt cardiaque (période de 25 à 45 mn), aucune modification de la $p\text{CO}_2$ et de l'acide lactique; la différence artério-veineuse d'oxygène a diminué au cours de l'hypothermie profonde indiquant ainsi une utilisation nette de l'oxygène au cours de l'hypothermie profonde elle-même; GOLLAN a insisté sur ce point.

Ainsi donc, l'acidose combinée respiratoire et métabolique de l'arrêt cardiaque en normothermie *ne se produit pas en hypothermie*; celle-ci constitue une excellente protection contre l'acidose par la réduction des besoins métaboliques et par l'effet alcalinisant du froid.

c) *Conclusions*

Nous venons de voir ainsi, successivement, les effets heureux du THAM et de l'hypothermie; pourquoi ne pas coupler ces deux procédés et utiliser l'expérience d'apnée en oxygène diffusée de NAHAS? C'est ce que BÉNICHOUX et coll. ont d'abord réalisé expérimentalement dans leur technique de l'arrêt cardiaque, hypothermique, sans circulation extra-corporelle, mais *avec perfusion de THAM*.

2° Arrêt cardiaque hypothermique sans circulation extra-corporelle et avec perfusion de THAM

Cette expérimentation est de première importance si elle se relève positive par sa répercussion sur les techniques de la chirurgie à cœur ouvert utilisées jusqu'à présent.

a) *Protocole expérimental*

Après anesthésie au Nesdonal, les chiens, intubés, sous oxygène pur, sont progressivement refroidis par un bain d'eau à 3°; la *perfusion de THAM* est commencée vers 28°,

température à laquelle la circulation est déjà ralentie mais toujours efficace; la solution utilisée est 0,3 mol. avec 125 mEq de ClNa, à raison de 4 ml/mn pour une quantité de 0,5 à 0,6 g/kg. Il faut que cette solution passe *avant* l'arrêt circulatoire complet, ce qui assure un stockage tissulaire du produit. Au moment de l'arrêt cardiaque, le chien est laissé dans l'eau froide pendant 30 mn environ; l'arrêt cardiaque survient en général vers $17^{\circ} C$; à ce moment, la ventilation contrôlée manuellement jusqu'à cet instant, est arrêtée; il y a alors un *véritable état cadavérique*; BÉNICHOUX souligne bien d'ailleurs qu'il ne se contentait pas d'une bradycardie extrême mais bien d'un arrêt cardiaque total (avec une T.A. nulle, un E.C.G. isoélectrique). Tout au long de l'expérimentation, des échantillons de sang ont été prélevés, notamment pour suivre l'évolution du pH; ils ont été réalisés:

- 1° au début du refroidissement,
- 2° à 28° avant la perfusion de THAM,
- 3° après l'administration de 50 % de THAM,
- 4° à la fin de la perfusion de THAM,
- 5° au réchauffement.

La durée de l'arrêt cardiaque ainsi obtenu variait de 50 à 115 mn et, après 115 mn d'arrêt cardiaque, le cœur était capable de retrouver des contractions *efficaces* et *spontanées*.

Au début du refroidissement, avant la perfusion, il existe une acidose peu importante; pendant la perfusion de THAM, le pH tend vers l'alcalose du fait de la distribution de celui-ci dans l'organisme; à ce moment, le pH est d'environ 7,57, le CO_2 total du plasma varie peu et la $PaCO_2$ a considérablement baissé (de l'ordre de 21,5 mm de mercure). Au moment de la reprise de la circulation, on constate un accroissement apparent de la $PaCO_2$ à 43,2 mm de mercure, par récupération des tissus cellulaires périphériques (sang du premier « lavage », le plus riche en métabolites acides, facteurs d'acidose métabolique). Mais,

grâce au *stockage préalable* du THAM, l'équilibre acido-basique n'est pas perturbé et rejoint les chiffres obtenus à 29, 30° C *avant* l'arrêt. La survie est de bonne qualité, la tolérance a été excellente puisque chez 4 chiens les auteurs réalisèrent *deux arrêts cardiaques consécutifs*, avec deux survies définitives au bout du 2^e arrêt cardiaque.

Des résultats analogues ont été obtenus sur des chiens présentant non pas un arrêt cardiaque complet mais une bradycardie extrême.

b) *Conséquences*

Nous voyons donc l'importance de ces expériences et les conclusions que l'on peut en tirer :

1° Le THAM joue un rôle qui reste encore bien mystérieux dans certains domaines; il agit plus dans le sens d'une modification du pH intra-cellulaire et ce qui serait intéressant à prouver, du pH des cellules du myocarde; il constituerait de la sorte un « *tonicardiaque* » original capable d'éviter une *fibrillation ventriculaire* au cours de l'hypothermie profonde.

CLARK s'était d'ailleurs intéressé à ce pouvoir du THAM sur la fibrillation ventriculaire: sur des chiens thoracotomisés, il pratique une fibrillation par un courant électrique de 10 volts; après 3 mn de fibrillation, un massage cardiaque fut commencé avec des essais de défibrillation électrique toutes les 5 mn. 10 de tels chiens reçurent 5 cm³/kg d'une solution saline à la fin de la période de 3 mn, tandis que 11 autres chiens recevaient une dose identique de THAM. CLARK constata que le THAM *facilitait la défibrillation*; au moment de celle-ci, en outre, le pH artériel des chiens ayant reçu du THAM était de 7,42, tandis que celui des chiens sans THAM était de 7,15; et CLARK de conclure « il semble bien qu'une première administration de 5 cm³/kg de THAM, après un arrêt cardiaque, retarde l'apparition d'une acidose et, pour des raisons encore in-

connues, facilite la défibrillation ; nous suggérons, en outre, la possibilité d'ajouter du calcium au THAM utilisé dans la ressuscitation cardiaque ».

2° Une précaution à prendre, au cours de l'hypothermie sans circulation extra-corporelle, c'est d'injecter toute la dose de THAM avant l'arrêt circulatoire complet, c'est-à-dire vers 28° C.

3° Il est enfin possible d'aider le cœur à retrouver son activité normale en perfusant une solution de sérum glucosé adrénaliné (MALMEJAC) ; on peut ainsi faire repartir immédiatement le cœur ; cette action est basée sur la propriété qu'a le THAM de potentialiser l'action de l'adrénaline et de sensibiliser le myocarde à l'adrénaline au cours de l'acidose.

c) *Applications cliniques*

Sur le plan pratique, il serait intéressant de réaliser des interventions à cœur ouvert, en supprimant toute la « machinerie » annexée actuellement à de telles interventions ; l'hypothermie profonde, l'utilisation du THAM assurant les garanties nécessaires d'un arrêt cardiaque de longue durée ; une telle intervention humaine a d'ailleurs été réalisée dans de semblables conditions à Nancy et avec succès ; une voie d'avenir semble donc ouverte dans cette direction.

Nous resterons dans le domaine de l'application humaine du THAM dans cette chirurgie en citant un exemple de PEIRCE : il s'agissait d'une hypothermie profonde avec arrêt circulatoire complet chez un enfant présentant une sténose infundibulaire et une communication inter-ventriculaire. Une acidose métabolique s'est développée après l'arrêt cardiaque avec un pH à 7,14, acidose qui montrait une *tendance évolutive* au cours du réchauffement malgré le maintien de la pCO₂ à un taux inférieur à 30 mmHg. Cette acidose métabolique évolutive indiquait alors une décompensation circulatoire et s'accompagnait d'une élévation de la pression veineuse à 25 cm. Cette tendance fâcheuse fut

stoppée et corrigée entièrement par l'administration de 37,5 mEq de THAM; le résultat favorable se traduisant par une élévation de la T.A. et une baisse de la pression veineuse, ce qui indiquait une meilleure hémodynamique. Les suites furent tout à fait normales.

3° Problème de l'arrêt cardiaque « accidentel »

L'emploi du THAM n'est pas uniquement réservé dans la série de gestes conçus d'avance et bien réglés, que constitue une intervention à cœur ouvert; il a pu être utilisé dans tous les cas d'arrêt cardiaque survenant pour une cause ou pour une autre; dans ce domaine « plus de tous les jours » CLARK cite de nombreux exemples où fut employé le THAM:

a) *Les cas de CLARK*

1° Celui d'une femme de 40 ans présentant une bradycardie et une hypotension consécutive à la ligature de la veine cave; elle fut améliorée de façon spectaculaire lorsque son pH passa de 7,18 à 7,33 avec 500 cc de THAM passés en 3 heures; cette femme est en bonne santé actuellement.

2° Chez plusieurs malades gravissimes, en acidose métabolique et maintenus en vie par des substances pressives, l'administration de THAM, si elle ne changea pas le destin fatal de ses sujets, corrigea rapidement le déséquilibre acido-basique *tout en réduisant la quantité de substances pressives nécessaires*. Nous avons déjà parlé de cet effet de potentialisation du THAM vis-à-vis de l'adrénaline ou de ses dérivés.

3° CLARK rapporte également les cas de 13 arrêts cardiaques paraissant irréductibles, mais perfusés quand même par le THAM en même temps que s'effectuait une réanimation. La ressuscitation n'eut, certes, lieu que dans 5 cas, mais un de ces malades, âgé de 23 ans, dont le cœur avait résisté à la défibrillation électrique avant THAM pu être

défibrillé électriquement après perfusion de 600 cc de THAM; il est actuellement en vie (fig. 37).

b) *Notre prévention*

L'Ecole de Nancy (Professeurs BÉNICHOUX, LARCAN), consciente des résurrections que l'on pouvait espérer dans le traitement des arrêts cardiaques, s'est particulièrement intéressée à ce problème; le diagnostic de l'arrêt cardiaque une fois fait, elle recommande le massage cardiaque ou à thorax ouvert ou à thorax fermé, sous couvert d'une bonne ventilation et sous couvert d'une perfusion de THAM en solution 0,3 M perfusé à raison de 1 cc/kg/mn; elle a d'ailleurs mis en œuvre un service de secours annexé aux ambulances des sapeurs-pompiers et susceptible d'être transporté sur les lieux-mêmes de l'éventuel arrêt cardiaque pour commencer une réanimation ultra-précoce; des flacons de THAM, entre autre, se trouvent dans ces ambulances.

A titre d'exemple, nous donnons ici les règles que recommande BÉNICHOUX en cas d'arrêt cardiaque:

- 1° Faire rapidement le diagnostic d'arrêt cardiaque.
- 2° Regarder l'heure.
- 3° Faire pratiquer une ventilation artificielle.
- 4° Commencer le massage à thorax fermé.
- 5° Mettre le patient sur une surface dure.
- 6° Transporter en salle de réanimation en continuant le massage.
- 7° Thoracotomie et intubation trachéale.
- 8° Défibrillation.
- 9° E.C.G.
- 10° Dénudation veineuse.
- 11° Perfusions: chlorure de calcium, sérum hyperglucosé avec ou sans adrénaline ou levophed, THAM.
- 12° Hypothermie.

Tableau n° 37
Arrêts cardiaques recevant du THAM (d'après CLARK)

MALADE		TEMPS DE l'A. C. (mn)	pH SANGUIN		TRIS INJECTE (cc)	
AGE (années)	POIDS (Kg)		Avant TRIS	Après 1ère dose	Après dose entière	1ère dose TOTAL
1,5	11	45	7,04	7,46	7,46	100
33	54	5	7,25	7,37	7,37	200
4	18	60	6,86	7,10	7,29	200
23	58	45		7,39	7,39	500
40	64	25	6,98	7,49	7,49	600
44	48	60	7,19	7,40	7,44	600
3	15	5	7,05	7,11	7,44	900
54	53	1	6,97	7,58	7,75	480
47	68	2	7,27	7,28	7,43	550
32	58	5	7,05	6,97	6,97	175
40	63	5		7,28	7,28	700
47	58	2	6,96	7,01	7,25	300
22	68	5	7,03	7,08	7,06	200
						400
						4.000 (en 48 H.)
MOYENNE	48	20	7,05	7,27	7,34	285
30						761

D) THAM ET ACIDOSE POST-OPÉRATOIRE

La période post-opératoire, comme nous l'avons déjà vu, est une période pouvant être dangereuse du fait de la faiblesse éventuelle du débit cardiaque; il se développe alors ou bien s'aggrave une acidose métabolique. CLARK rapporte ainsi le cas d'une petite fille de 6 ans, opérée à cœur ouvert pendant 1 heure de circulation extra-corporelle et 1 heure supplémentaire d'irrigation partielle pour un ostium primum; du fait de cette heure supplémentaire, il se développa une acidose avec un pH de l'ordre de 7,16 alors que pendant la circulation extra-corporelle et sous hypothermie à 25°, son pH était de 7,56, pour une $p\text{CO}_2$ de 36 volumes et une saturation veineuse de 85,3 %. Cette acidose s'accompagnait d'une saturation artérielle pulmonaire en oxygène de 45 %, soit un taux dangereux indiquant un déséquilibre circulatoire néfaste. Après perfusion de 50 cc de THAM, le pH passait à 7,26, à 7,33 après 250 cc, et à 7,42 après 350 cc; la perfusion de THAM dura 5 heures et la saturation veineuse regrimpa jusqu'à 70 %; par la suite, l'évolution fut favorable.

Le THAM est un produit pouvant s'appliquer à l'âge le plus tendre: ainsi un nourrisson de 2 mois présenta une bradycardie et des contractions ventriculaires inefficaces à la suite de la création d'un orifice septal auriculaire pour correction d'une cyanose sévère causée par l'existence d'un ventricule unique et d'une atrésie mitrale. L'administration de 20 cc de THAM permit au cœur de reprendre un fonctionnement efficace. Le pH veineux passait de 7,02 à 7,26, la $p\text{CO}_2$ de 55 à 25 mmHg et la Standard bicarbonate de 11,5 à 15 mEq/l.

E) CONCLUSIONS

Nous venons donc de faire une revue de l'utilisation du THAM en chirurgie cardio-vasculaire: sa réelle utilité dans les interventions avec circulation E.C. et hypothermie, son emploi après les interventions, son rôle dans l'arrêt car-

diague sous hypothermie mais sans C.E.C. Son action la plus connue est de combattre l'acidose métabolique qui se développe dans de tels cas, mais il ne faut pas oublier *qu'il favorise la défibrillation, qu'il potentialise l'effet des drogues vaso-pressives*. Il a sa place dans la réanimation médicale d'un arrêt cardiaque « accidentel ».

Nous pensons enfin, que dans ce domaine également, une méthode de mesure du pH intra-cellulaire rendrait de grands services et permettrait d'apprécier les quantités exactes de THAM nécessaires à l'équilibre acido-basique physiologique, sans se baser aveuglément sur le maintien d'un pH sanguin normal.

III. — LE THAM ET L'ACIDOSE TRANSFUSIONNELLE PROBLEMES DE LA CONSERVATION DU SANG

Le « théâtre opérationnel » du THAM est très vaste; c'est ce caractère ubiquitaire qui conduit à l'étude de l'acidose transfusionnelle et à l'utilisation du THAM dans ce domaine.

A) LES FAITS CONCRETS

On a pu constater, en effet, que le remplacement rapide et massif de sang par du sang conservé recueilli sur solution ACD, au cours de certaines interventions chirurgicales ou exsanguino-transfusions du nouveau-né, est accompagné d'un collapsus cardio-vasculaire et d'un arrêt cardiaque. Ainsi on croyait apporter la vie et on obtenait la mort. D'autant que le nombre des interventions chirurgicales actuelles nécessitant des transfusions massives augmente; on conçoit donc facilement l'importance de ce problème. Ces faits obligent également, en cas d'exsanguino-transfusions, d'utiliser un sang frais, qu'il peut être parfois difficile de se procurer.

L'acidose transfusionnelle ainsi obtenue (car le sang conservé dans les conditions habituelles sur milieu ACD a toujours un pH orienté vers l'acidose, le vieillissement augmentant encore cette tendance) a pu être considérée comme un des facteurs déterminant des accidents observés au cours des transfusions massives:

On a pu établir que le pH moyen du sang humain recueilli sur ACD est de 6,8 au moment du prélèvement et de 6,2 20 jours après en raison de la glycolyse. Le pH moyen de 18 échantillons de sang conservé, pris au hasard au cours de transfusions exécutées durant une semaine au Presbyterian Hospital à New York, était de 6,49 avec des écarts de 6,22 à 6,69.

*pH du sang recueilli sur ACD
au moment de l'administration :*

Nombre d'échantillons	18
Age (jours)	5-16
pH moyen	6,49
Ecart du pH	6,22 à 6,69

Nous avons également constaté de tels valeurs de pH sur les flacons de sang employés au Centre de Transfusion; pour des flacons de sang conservé vieux de 8 jours, les pH sont de: 6,71, 6,60, 6,56. Il est donc concevable qu'une transfusion rapide et massive de sang à un tel pH franchement acide puisse s'accompagner d'une surcharge acide difficilement tolérée par l'organisme; la baisse importante de pH concomitante diminuerait, en outre, considérablement la réponse cardio-vasculaire aux catécholamines.

Au cours d'expériences relatées dans la session spéciale de l'Académie des Sciences de New York, en décembre 1960, et consacrée aux amines tampons, NAHAS et ses coll. avaient déjà observé que chez le chien une hémorragie

rapide et massive suivie d'une rapide restitution de sang conservé, selon la méthode classique, se terminait par un arrêt cardiaque et la mort.

Il est donc utile d'ouvrir quelques lignes sur les expérimentations pratiquées à ce point de vue, afin d'expliquer la genèse de ces accidents; d'autre part, il est non moins utile, ce dans un but théorique et pratique, d'étudier les effets d'une substance tampon nouvelle, telle que le THAM, sur le pH du sang conservé et de rechercher si la correction du pH s'accompagne de modifications des autres constantes dont on connaît l'évolution actuelle au cours de la conservation ou du vieillissement du sang.

B) ETUDES EXPÉRIMENTALES DE NAHAS

Elles ont été pratiquées par NAHAS et coll.; ils utilisent 4 séries de chiens anesthésiés, saignés à la veine fémorale pendant 7 à 10 mn, ce qui correspond à une perte de sang moyenne de 45 cc par kg de poids.

a) *Dans la première série :*

16 chiens sont transfusés en 10 mn avec du sang conservé sur ACD, de pH variant de 6,30 à 6,90 ou avec le sang autologue hépariné, acidifié par 10 à 12 mEq d'acide chlorhydrique 0,15 M pour 500 cc de sang (nous rappelons à ce propos que les 120 cc de solution ACD: Acide, Citrate, Dextose, nécessaires à la conservation de 500 cc de sang contiennent 10 mEq d'acidité titrable).

13 des 16 animaux traités ainsi présentèrent un arrêt cardiaque au cours de la transfusion. Le pH moyen au moment de la mort était inférieur à 7 et la $p\text{CO}_2$ supérieure à 45 mmHg. On notait, en outre, une élévation du Na^+ plasmatique, une baisse du Cl^- , des CO_3H^- , aucune modification du K^+ . La concentration moyenne des catécholamines plasmatiques était augmentée, notamment chez les animaux présentant le plus grand degré d'acidose. Nous donnerons ci-dessous le tableau concernant les rapports

entre le pH et la concentration en catécholamines chez le chien au cours des expériences de saignées et de transfusions immédiates.

	Transfusion de sang acide	pH moyen	Taux moyen d'adrénaline ($\mu\text{g}/1$)	Taux moyen de noradrénaline
	—	—	—	—
Sang du donneur		6,54	5,5	3,3
Contrôle (chien)		7,33	0,8	3,1
Après saignée:				
250-300 cc		7,34	6,7	1,8
400-500 cc		7,34	19,6	3,2
Après transfusion	+ 250 cc	7,03	15,3	5,4
—	+ 500 cc	6,99	19,3	4,9

b) *La deuxième série :*

comprend des chiens traités de la même façon, mais le sang transfusé a été *tamponné* avec 12 à 15 mM d'une solution de *THAM* à 0,3 ou 0,6 M, de telle sorte que le pH sanguin soit rétabli de 7,30 à 7,90; des contrôles du pH de la pCO_2 , du Na, du K^+ , du Cl^- sont effectués avant et après la transfusion.

Dans ce cas, 14 animaux sur 16 survivent à l'expérience; le pH du sang artériel diminuait encore après le début de la transfusion (de 7,36 à 7,34), ce qui montre que la fonction cardiaque rétablie irrigue un terrain où les métabolites acides se sont accumulés. La valeur moyenne du pH artériel était, après transfusion, de 7,24; en comparaison du pH artériel après transfusion de sang conservé non ajusté, de l'ordre de 6,91; nous voyons aisément la différence allant en faveur du tamponnement du sang conservé par le *THAM*. Quant à la pCO_2 , elle se maintenait au-dessous de 40 mmHg et les taux de Na^+ , K^+ , Cl^- plasmatique ne variaient pas de façon significative; à la fin de la transfusion, la concentration moyenne en catécholamines du plasma se maintenait dans les limites normales.

Nous reproduisons ici le tableau de NAHAS, établissant les rapports entre pH et taux des catécholamines après l'expérience ci-dessus.

	Sang + THAM	pH	Adrénaline	Noradrénaline
	—	—	—	—
Sang du donneur		7,40	5,1	3,4
Contrôle (chien)		7,33		6
Après saignée:				
250-300 cc		7,27	8,1	3,9
400-500 cc		7,35	10,7	2,5
Après transfusion	250 cc	7,23	9,4	2,4
—	500 cc	7,21	0,4	3,5

Ces deux séries d'expériences nous montrent, par conséquent, que l'abaissement du pH sanguin, faisant suite aux transfusions de sang acide, est un facteur important dans la production du collapsus cardio-vasculaire. La simple comparaison des taux de mortalité (13 animaux d'une part, 2 animaux d'autre part) montre bien l'efficacité du tamponnement du sang conservé, assurant après transfusion un pH sanguin acceptable physiologiquement.

c) *Commentaires :*

Les discussions sont encore ouvertes quant au mécanisme exact de la mort à la suite d'une transfusion acide; l'étude des électrolytes montre finalement peu de perturbations, notamment chez le chien où les taux de K plasmatique ne varient guère. Ce qui est en contradiction avec les constatations de LE VEEN qui rattache la cause de l'arrêt cardiaque aux taux élevés du K dans le sang conservé sur ACD, mais ceci chez l'homme. L'orientation vers le rôle du système sympathique est plus fructueuse et il semble bien que le stress provoqué par l'hémorragie provoque une

stimulation du système sympathique, ce qui entraîne une sécrétion élevée des catécholamines et des corticostéroïdes ; cependant, si la baisse du pH est notable, comme c'est le cas si on ne tamponne pas le sang transfusé massivement, le remplacement du sang perdu adjoin à l'augmentation des catécholamines endogènes ne suffit pas à assurer une hémodynamique normale et suffisante. On a pu démontrer également que si le THAM est administré à un animal au cours de l'acidose hypercapnique, entraînant une baisse de pH, la concentration du plasma en *catécholamines* revient à un taux *sensiblement normal*, malgré l'existence d'une élévation marquée de la $p\text{CO}_2$ qui, théoriquement, devrait provoquer une sécrétion accrue de catécholamines et de corticostéroïdes. *On peut donc avancer que le THAM agit sur le système sympathique par l'intermédiaire d'une action spécifique sur le pH.*

Pratiquement, les transfusions massives devraient être effectuées (à défaut d'un tamponnement par THAM) à *faible vitesse* et avec une *hyperventilation*, seul moyen d'éviter alors la chute du pH.

Dans le domaine de la C.E.C. de la chirurgie cardio-vasculaire, NAHAS soulève le problème de la quantité importante de sang nécessaire pour amorcer le circuit. On ne peut toujours disposer de sang frais et il faut faire appel alors à une certaine quantité de sang conservé avec ses inconvénients au point de vue acidité.

NAHAS préconise la préparation extemporanée suivante :

Pour un flacon de 500 cc vieux de deux jours :

- 25 mg d'héparine,
- 20 mM de THAM,
- 6 ml de Cl_2Ca à 10 %.

Ce mélange fut utilisé dans 17 cas et il n'y eut qu'un seul décès.

C) EFFETS DU THAM SUR LE SANG CONSERVÉ

Nous avons également étudié, dans le cadre du Centre de Transfusion de Nancy, l'effet du THAM sur la composition du sang humain conservé. Nous rappellerons que la solution ACD employée, soit 120 cc, représente une acidité titrable de 10 mEq, et que c'est la glycolyse qui amène au cours du stockage, le pH initial (sensiblement 6,80) vers des taux nettement acides (6,20 au bout de 3 semaines).

Conservation du sang: évolution du pH

Jours	1 ^{er} jour	5 ^e jour	10 ^e jour	20 ^e jour
—	—	—	—	—
Ech. n° 1	6,845	6,66	6,55	6,35
2	6,77	6,63	6,50	6,40
3	6,70	6,60	6,50	6,40
4	6,75	6,62	6,60	6,40
5	6,66	6,61	6,50	6,40
6	6,76	6,50	6,50	6,45
7	6,74	6,50	6,50	6,45
8	6,77	6,60	6,50	6,45
9	6,71	6,55	6,50	6,45
10	6,70	6,50	6,45	6,40

Tableau n° 38

Avec THAM

Jours	1 ^{er} jour	5 ^e jour	10 ^e jour	20 ^e jour
—	—	—	—	—
Ech. n° 1	7,51	7,29	7,125	6,70
2	7,48	7,24	7,10	6,74
3	7,38	7,18	7,015	6,68
4	7,495	7,25	7,09	6,74
5	7,36	7,195	7,03	6,67

*Evolution du pH sanguin en fonction de la date d'introduction
et de la dose de THAM injectée*

Flacon	Premier jour		Dixième jour	
	sans THAM	avec THAM	sans THAM	avec THAM
—	—	—	—	—
1	6,76		6,45	1 cc: 6,75
2	6,75		6,44	2 cc: 6,50
3	6,71		6,45	3 cc: 6,51
4	6,72		6,45	4 cc: 6,50
5	6,77		6,50	5 cc: 6,55
6	6,73	1 cc: 6,91		6,50
7	6,73	2 cc: 6,78		6,50
8	6,69	3 cc: 6,76		6,50
9	6,68	4 cc: 6,71		6,50
10	6,73	5 cc: 6,78		6,50
Moyenne	6,727		6,458	

Tableau n° 39

1° Protocole expérimental

Nous avons procédé à l'étude du pH sanguin et des différentes constantes du sang ainsi recueilli et constitué deux séries: une série témoin de flacons dans lesquels on n'introduit pas de THAM et pour laquelle on étudie certaines constantes à l'occasion de prélèvements successifs les 5°, 10° et 20° jours après le prélèvement sur le donneur. Une autre série de flacons est réalisée avec adjonction initiale de THAM; on étudie dans cette série les modifications du pH, ainsi que les tests d'hémolyse (résistance globulaire, dosage de la bilirubine plasmatique libre), les numérations érythrocytaires, leucocytaires et plaquettaires, enfin, la kaliémie, reflet souvent assez fidèle de la lyse globulaire.

On ajoute par flacon de sang 50 cc de la solution à 0,3 M de THAM (soit 1,8 g de THAM). Précisons enfin que le pH est étudié à l'aide de la microméthode d'ASTRUP et que

les mesures ont été réalisées au Laboratoire de chirurgie expérimentale du Professeur agrégé BÉNICHOUX. Les résultats sont les suivants :

2° Action du THAM sur le pH

(Tableau n° 38)

En ce qui concerne le pH : l'étude de la série témoin (10 flacons) permet de préciser l'abaissement progressif du pH au fur et à mesure du vieillissement du sang. Le pH moyen est d'environ 6,741 le premier jour, de 6,577 le 5^e jour, de 6,510 le 10^e jour et de 6,415 le 20^e jour. L'adjonction de THAM dans 10 autres flacons prélevés dans les mêmes conditions permet la correction rapide et totale du pH sanguin. C'est ainsi que le premier jour, le pH moyen est de 7,353. L'effet correcteur se poursuit au cours du vieillissement puisque le pH moyen est de 7,082 le 5^e jour, de 6,921 le 10^e jour et de 6,698 le 20^e jour. Il est à noter que dans une 3^e série de 10 flacons on a pu étudier l'action de quantité moins importante de THAM variant de 1 à 10 cc et l'effet de l'adjonction plus tardive du THAM au flacon de sang conservé (fig. 39). L'effet correcteur est moindre avec des doses moins importantes de THAM mais peut continuer à s'observer même si l'adjonction est tardive. Une correction précise peut être obtenue ainsi que nous l'avons observé bien des fois à la suite de NAHAS par adjonction de 40 à 50 cc de la solution de THAM. NAHAS avait, en effet, constaté que l'addition de 10 mM de THAM 0,3 M juste avant la transfusion à 500 cc de sang conservé sur ACD ramène le pH à la normale et n'affecte pas la survie des hématies. Trente fois furent injecté à des sujets sains une telle solution, sans accident fâcheux.

3° Action du THAM sur la glycémie

L'effet hypoglycémiant du THAM se manifeste également in vitro puisque nous avons constaté que l'élévation de la glycémie est moindre dans le sang conservé après

adjonction de THAM, ainsi qu'en font foi les chiffres suivants :

	1 ^{er} jour	5 ^e jour	10 ^e jour	20 ^e jour
	—	—	—	—
Glycémie des flacons	7,14	6,74	6,06	5,80
sans THAM	4,86	4,32	3,92	3,70
Glycémie des flacons	4,64	4,46	4,12	3,40
avec THAM	4,44	3,96	3,40	2,96

4^o Action du THAM sur la kaliémie

Les études des variations de la kaliémie sont également intéressantes ; on sait, en effet, que la kaliémie s'élève dans le sang conservé et peut atteindre, au 10^e jour, des taux

*Variations de la kaliémie
selon la dose de THAM ajoutée
et selon le moment de l'adjonction*

Flacon	Premier jour		Dixième jour	
	sans THAM	avec THAM	sans THAM	avec THAM
—	—	—	—	—
1	5,6	5,6		14
2	5,6	5,7		15
3	6,7	6,6		15,5
4	6,9	6,9		17
5	5,7	5,6		13,5
6	5,2		14,5	1 cc : 14
7	5,8		13,5	2 cc : 14
8	6,02		15,5	3 cc : 14,5
9	5,2		14	4 cc : 13,5
10	6,2		16,5	5 cc : 17

Tableau n^o 40

élevés (de 17,5 à 19,5 mEq). Elle s'élève aussi dans le sang ayant reçu du THAM et il est assez frappant de constater que l'élévation est même plus importante dans cette série. Cette élévation semble en rapport avec la quantité de

THAM ainsi ajoutée car de petites doses de THAM n'entraînent pas cette hyperkaliémie. L'effet hyperkaliémant du THAM ne se marque qu'au bout de quelques jours. Il n'est jamais immédiat comme l'effet correcteur du pH (tableau n° 40).

Les études de NAHAS in vitro avaient abouti aux mêmes conclusions : il notait, en moins d'une semaine ou plus, l'élévation notable du K^+ dans le sang additionné de THAM. Cette augmentation semble être due à la destruction des hématies avec libération du K^+ endo-cellulaire.

5° THAM et autres constantes sanguines

Nous avons également étudié les modifications des autres constantes : *hémogramme, bilirubine libre, résistance globulaire* et nous n'avons pas observé dans le sang conservé après adjonction de THAM de modifications notables de la bilirubine libre, ni de la résistance globulaire, ni de la numération des globules rouges et des leucocytes. Tout au plus, peut-on signaler la présence d'agglutinats de plaquettes un peu plus nombreux après adjonction de THAM. Il semble également qu'il existe une *thrombopénie* discrète dans les flacons ayant déjà reçu du THAM. Ces faits ont été mis en évidence par NAHAS qui constate ce même résultat : sur 3 échantillons de sang ACD, le nombre initial moyen de plaquettes était de 160.000 alors que les échantillons de sang des 3 mêmes donneurs recueillis sur ACD + THAM étaient sensiblement de 96.000. Le nombre des plaquettes diminue progressivement dans les deux cas, sur ACD ou sur ACD + THAM au cours des 3 premières semaines, suivant la récolte ; cependant, dans tous les échantillons, le nombre des plaquettes était plus bas dans le sang contenant du THAM.

Nous avons trouvé les chiffres suivants au 1^{er}, 5^e, 10^e, 20^e jours dans les flacons sans THAM : 220.000, 200.000, 180.000, 130.000 et, après adjonction de THAM, les chiffres de 140.000, 135.000, 100.000, 85.000, ce qui concorde avec les résultats de NAHAS et coll.

D) CONCLUSIONS

En conclusion, il semble donc que le THAM réalise une correction extemporanée et efficace du pH sanguin lorsqu'il est ajouté au sang conservé sur ACD et, ceci, même si son adjonction est tardive et le pH initial particulièrement bas. Ceci s'explique par les propriétés tampon du THAM et sa diffusion intra-globulaire. Parallèlement, il s'oppose à l'élévation de la glycémie. Mais le THAM ne corrige pas les autres constantes et semble bien favoriser la libération du K sans que l'on puisse déceler cependant une tendance nette à une hémolyse accrue. L'étude de l'effet du THAM sur la durée de vie des hématies n'a pas montré de différence notable entre un sang conservé sur ACD et un sang + THAM. Il semble donc que la conservation du sang en milieu ACD est optima à un pH acide (6,5 à 7) comme l'a montré RAPAPORT. Il n'est donc pas nécessaire d'adjoindre du THAM dans tout flacon de sang conservé. Par contre, l'adjonction *extemporanée* de THAM à un flacon de sang conservé *avant injection* permet de corriger le pH, d'éviter le danger de l'acidose et, ceci, sans modifier la survie des hématies et sans entraîner un effet hyperkaliémant nuisible. Près de 35 cc d'une solution de THAM 0,3 M (ce qui représente 1,2 mg de THAM) sont nécessaires pour ramener à un pH normal (7,30 à 7,40) les 500 cc de sang recueilli sur 120 cc de solution ACD. Cette notion nous paraît justifier une application clinique, notamment dans les transfusions massives exigées par les hémorragies graves, les circulations extra-corporelles et les exsanguino-transfusions des nouveau-nés.

IV. — PROBLEMES DES SUBSTANCES UTILISEES EN PERFUSION INTRA-VEINEUSE L'UTILITE DU THAM

La voie I.V., sous forme de perfusions lentes, est extrêmement utilisée en pratique hospitalière. Un certain nombre de substances (vitamines, antibiotiques, hormones, etc...) sont ainsi mises en solution dans des sérums glucosés ou lévulosés.

Or, nous avons constaté que ce fait pouvait avoir une grande importance pour certaines substances. Il est hors de doute que certaines de celles-ci ont un pH optimum d'action et qu'elles peuvent être rendues inactives pour des valeurs inférieures de ce pH. C'est presque accidentellement que notre attention a été attirée, à la faveur du cas suivant : Il y a un an environ, un enfant du Service de Pédiatrie était traité pour une endocardite maligne par Flabelline I.V. ; malgré plusieurs jours de ce traitement, il n'y avait aucune amélioration. La raison de cet échec thérapeutique, finalement trouvée, était l'inaction de la Flabelline en milieu acide. Des contrôles de pH furent effectués sur le sérum glucosé servant de solvant et nous avons constaté alors un degré d'acidité marqué de ce sérum. A l'époque, le soluté fut tamponné par du bicarbonate et la Flabelline retrouva immédiatement toutes ses vertus thérapeutiques.

Par la suite, nous avons contrôlé l'acidité de nombreux flacons de sérum glucosé, lévulosé aux différentes concentrations utilisées et nous avons constaté des pH allant de 4,3 à 6,2, couvrant donc une zone nettement acide.

Et là se pose une question : ce qui s'est produit pour l'antibiotique en question peut très bien se produire pour d'autres substances dissoutes ou ajoutées à de tels sérums. Il faut donc tenir compte de la marge de pH utilisable pour chaque substance et corriger au besoin le degré d'acidité du solvant.

C'est ce que nous réalisons systématiquement actuellement avec la Flabelline employée par voie I.V. ; nous la mettons en solution dans un soluté glucosé ou lévulosé, au préalable tamponné par quelques cc de THAM. On peut également envisager le tamponnement extemporané de tous les solutés glucosés et lévulosés, ce qui ramène leur pH dans les limites physiologiques : 2 à 5 cc de THAM sont largement suffisants pour un flacon de 500 cc. Le THAM étant atoxique, ce procédé peut être appliqué sur une large échelle sans arrière pensée.

V. — THAM ET CHOC ENDO-TOXINIQUE

L'introduction, dans le courant sanguin, de germes pathogènes, peut provoquer un collapsus vasculaire périphérique. De nombreux auteurs, dont SPINK, WEIL se sont intéressés à ce problème, notamment en ce qui concerne les bactéries Gram négatif.

D'une manière générale, la réponse de l'organisme est la suivante: une hypotension, une acidose sanguine, une oligurie et une hémoco-concentration. C'est l'endotoxine de ces bactéries qui est responsable d'un tel tableau. Les thérapeutiques sont celles de tout épisode de collapsus: utilisation de substances pressives notamment. Mais on a souvent pu constater que l'amélioration de la tension artérielle ne signifiait rien si le sujet évoluait finalement vers la défaillance rénale aiguë et l'acidose métabolique irrécupérable.

VICK s'est ainsi intéressé au THAM dans la thérapeutique du choc endo-toxinique puisque ce produit peut augmenter la diurèse, combattre une acidose sans être hypotensif théoriquement et enfin, rappelons-le, potentialiser l'action des substances pressives endogènes ou exogènes. Ceci étant l'hypothèse pré-expérimentale.

a) *Etude expérimentale animale*

On injecte à des chiens une solution d'endotoxine d'*Escherichia coli* par voie I.V. Le pH, l'hématocrite, la diurèse sont surveillés régulièrement. Cette étude porte sur 48 chiens divisés en 5 groupes:

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 1 ^{er} groupe (10 chiens): | reçoivent uniquement de l'endotoxine. |
| 2 ^e groupe (6 chiens): | » du THAM à un stade déjà avancé de leur choc (oligurie, acidose, collapsus). |
| 3 ^e groupe (10 chiens): | » THAM et Métaraminol. |

- 4° groupe (10 chiens): » THAM et Hydrocortisone.
5° groupe (10 chiens): » THAM et Hydrocortisone et Métaraminol..

VICK exige un critère d'efficacité: est considéré comme survivant définitif, tout chien ayant conservé une activité physique normale 48 heures après le choc endo-toxinique.

b) *Résultats*

Ils sont les suivants:

- 1^{er} groupe: le délai de survie est de 11 heures environ; tous ces chiens présentent une hypotension initiale et, finalement, un état de choc irréversible 2 heures après l'administration d'endotoxine. Le pH passait de 7,40 à 7,24, la diurèse de 7,2 cc/h à 0,6 cc/h.
- 2° groupe: la survie atteint une moyenne de 10 heures; aucun chien ne survécût plus de 24 heures. Le pH restait relativement stable (de 7,50 à 7,60), la diurèse bonne mais, par contre, la T.A., après sa chute initiale ne remontait pas et restait à un chiffre très inférieur à celui du 1^{er} groupe.
- 3° groupe: le délai de survie s'élève à 22 heures en moyenne, avec 4 survivants au delà de 24 heures.
- 5° groupe: il y a 5 survivants définitifs mais il faut savoir qu'un traitement uniquement fait de Métaraminol et d'Hydrocortisone laissât 6 survivants définitifs sur 10.

c) *Conclusions*

Il faut bien envisager deux effets distincts du THAM; d'une part, il est diurétique et combat une acidose: dans

tous les cas cet effet fut retrouvé; la diurèse des chiens en état de choc endo-toxinique se maintint à des valeurs honnêtes et le pH restât dans des limites physiologiques. Il n'y a là aucune surprise.

Mais, d'autre part, chiffres en mains, on constate finalement que malgré ces effets heureux, les délais de survie et le nombre de survivants définitifs ne sont guère augmentés; ceci tient à un fait: le THAM exerce ici une action hypotensive; les courbes de tension enregistrées montrent que chez les chiens ayant reçu du THAM, la T.A. après sa baisse initiale ne peut se relever et reste basse, ceci malgré l'adjonction de substances pressives.

De ce fait, le THAM est *contre-indiqué* dans le choc endo-toxinique bien qu'il empêche l'anurie ou l'acidose. Ce qui est vrai chez l'animal peut l'être également chez l'homme; et nous savons le danger qu'il y a d'utiliser d'emblée le THAM dans un collapsus: il faut d'abord remonter la T.A. par les moyens classiques et, seulement après le retour d'une hémodynamique sensiblement normale, donner le THAM.

VI. — THAM ET INSUFFISANCE RESPIRATOIRE

Intituler ainsi ce chapitre semble une gageure puisque nous n'avons cessé de répéter maintes fois que le THAM déprime la ventilation. Et, en fait, si nous parlons de l'insuffisance respiratoire sous toutes ses formes d'ailleurs, c'est pour dire qu'à notre avis, elle constitue une contre-indication de l'emploi du THAM. Nous en avons déjà vu les raisons profondes.

Néanmoins, une expérimentation clinique a été effectuée. Le THAM fut utilisé dans les acidoses respiratoires dues à une pneumopathie chronique, une emphysème, un cancer pulmonaire, une fibrose, une dilatation des bronches; la normalisation du pH a été obtenue dans la majorité des cas avec réapparition de la diurèse et amélioration, au moins temporaire, de l'état clinique (RÉVEILLAUD et NAHAS).

Mais ces mêmes auteurs insistaient bien sur le fait que le THAM ne doit être utilisé dans ces cas qu'avec l'aide d'une ventilation assistée, tenant compte de l'action dépressive du THAM sur le centre respiratoire.

Et pourtant, CLARK cite le cas d'un *prématuré*, atteint de pneumonie, qui reçût 51 cc de THAM, une moitié en 4 heures, le reste en 12 heures; son pH veineux passait de 6,84 à 7,24, s'améliorant progressivement ensuite; ce prématuré prenait par la suite du poids et était en bonne voie de guérison. CLARK ne parle pas du tout de la nécessité d'une respiration assistée chez ce prématuré.

Nous rappellerons notre cas malheureux vu en Clinique Médicale Infantile, ainsi que celui d'un homme vu en Clinique Médicale A: emphysémateux, visiblement en décompensation respiratoire; il reçût un flacon de THAM qui nécessitât son transport d'urgence dans le service du Professeur SADOUL, spécialisé dans la réanimation de tels sujets.

C'est pourquoi nous contre-indiquons formellement l'emploi du THAM dès qu'il y a une insuffisance respiratoire, notamment chez le nourrisson (où il ne faut d'ailleurs pas confondre polypnée acidotique avec polypnée par pneumopathie); sinon, il faut avoir sous la main un système de respiration assistée, réalisant en quelque sorte l'homologue humain de l'expérience fondamentale de NAHAS.

HOLMDAHL, quant à lui, appliqua la technique de l'apnée en milieu oxygéné durant les bronchoscopies; au cours de 10 bronchoscopies, il perfusa du THAM à raison de 10,53 ml/kg et par minute, ceci pendant 5 minutes d'apnée en milieu oxygéné. Le produit fut fort bien toléré et le pH artériel demeura constant durant l'administration de THAM. Aucun des patients ne se plaignit de ce mal de tête qui survenait habituellement après une telle période d'apnée mais sans THAM; ceci tient au fait que le THAM *prévient l'élévation de la pression intra-crânienne*.

VII. — THAM ET ALCALOSE METABOLIQUE

A) RAPPEL THÉORIQUE

L'alcalose métabolique connue depuis longtemps (Mc CANN, 1918) a suscité de nombreux travaux contemporains (DARROW, COOKE, ELKINTON); en France, TRAEGER, PLAUCHU, DEBRÉ en ont souligné l'intérêt.

Le tableau clinique est fait essentiellement de troubles de la conscience, de troubles neuro-musculaires (asthénie, hypotonie), de troubles de la motilité intestinale (ileus paralytique avec images hydroaériques), de troubles respiratoires enfin (par paralysie) des muscles respiratoires ou par l'hypoventilation de compensation, entraînant une acidose respiratoire.

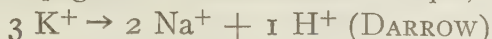
Le syndrome biologique de l'alcalose métabolique comprend :

- une augmentation de la R.A. (de 62 à 125 vol.) et du pH ($> 7,35$);
- un hypochlorémie fréquente (par fuite du Cl^- par voie digestive, rénale, intestinale); une hyponatrémie E.C., une hypokaliémie I.C. surtout (acidose intracellulaire de COOKE-SEGAR); dans l'alcalose extracellulaire pure par contre, K_i est élevé;
- une azotémie élevée (due à l'insuffisance rénale fonctionnelle de la néphropathie kaliopénique);
- les urines peuvent être paradoxalement acides; la kaliurie est notable.

Etiologie des alcaloses métaboliques : mis à part l'excès d'apport, dont nous avons déjà vu le danger concernant l'excès de bicarbonate, il y a surtout les pertes d'acides par vomissements, aspiration gastrique, etc...; le déficit potassique avec alcalose E.C. et acidose I.C., certaines surcharges endocriniennes et certains états post-opératoires.

B) JUSTIFICATION DE L'EMPLOI DU THAM

Dans les étiologies de l'alcalose métabolique, nous avons vu la présence du déficit potassique. Or, la déplétion potassique s'accompagne d'un mouvement ionique, tel que :



Les ions Na^+ et H^+ vont entrer dans la cellule où l'accumulation des ions H^+ provoquera finalement une acidose intra-cellulaire, contrastant avec l'alcalose extra-cellulaire.

Trois modes étiologiques peuvent d'ailleurs parfois concourir :

la surcharge en bicarbonate,
l'hypochlorémie,
le déficit potassique.

Ce qui arrive dans certaines toxicoses et acidoses « traitées » par bicarbonate de sodium, la surcharge en bicarbonate augmentant encore l'excrétion potassique.

Nous retiendrons, en résumé, l'existence d'*alcalose métabolique vraie*, avec *acidose intra-cellulaire*. Or, le THAM possède un pouvoir de pénétration I.C. et il neutralisera facilement les ions H^+ I.C., permettant alors la rentrée des ions K^+ . D'où son utilisation en association avec du potassium (de 50 à 200 mEq/jour).

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous avons traité par THAM plusieurs cas d'alcalose E.C. avec acidose I.C. et nous en donnons deux observations caractéristiques.

OBSERVATION N° 1

Mme D. M., 72 ans

Diagnostic : Sténose pylorique avec vomissements abondants.

Bilan avant THAM :

pH	7,50
R.A.	80 vol.
Na	3,15 grs
K	0,100
Cl	3,19

Traitement: Reçoit 18 gr de THAM.

Résultat: Après les 9 premiers gr les mesures acido-basiques effectuées avec l'appareil d'Astrup donnaient les résultats suivants:

Milieu du 1^{er} flacon:

pH	7,52
pCO ₂	22 mmHg
S.B.	47 mEq/l
	soit une R.A. de 103 vol.
B.E.	+ 31 mEq/l

Fin du 1^{er} flacon:

pH	7,49
pCO ₂	63
S.B.	38, soit une R.A. de 83,6 vol.
B.E.	+ 21

Commentaires: Il y avait une alcalose nette avec hypokaliémie, l'étiologie était classique. L'efficacité du THAM se manifeste d'emblée par une diminution du pH, de la réserve alcaline; l'excès de base donné par le diagramme d'Astrup montre également cette diminution.

OBSERVATION N° 2

Mme V. E., 87 ans

Diagnostic: Ulcus du bulbe connu; poussée ulcéreuse aiguë avec vomissements fréquents, abondants; présence de niveau liquide dans la fosse iliaque droite. Aspiration.

Bilan biologique (le 18-8-1961):

Azotémie	2,60
R.C.	294 mEq
Cl	3,30
Na	3,26
K	0,170
Glycémie	1,30
R.A.	> 80 vol.
pH	7,46

Le 19-8-1961 :

Azotémie 2,40
R.C. 2,75
Cl 2,84
Na 3,19
K 0,186
pH 7,51

Traitement: Mise en route d'une perfusion de THAM; très bonne tolérance.

Résultat :

Avant THAM:

pH 7,51
R.A. > 80 vol.

Après THAM:

pH 7,38
R.A. 70

Bilan électrolytique:

	Avant THAM	Après THAM
	—	—
Azotémie	2,40	2,40
Hématocrite ..	400/600	390/610
Protéines	83	81
R.C.	273	275
Na 3,19		3,19
K 0,180		0,186
Cl 2,84		2,84

Electrolytes urinaires après injection de THAM:

K 2,77 gr/l
Na 0,39
Cl 0,23

Conclusions :

La correction nous semble particulièrement heureuse et précise. Elle pouvait être prévue théoriquement mais le fait mérite d'être signalé. On sait la gravité et la fréquence de

tels désordres. Là, encore, rien ne dispense du traitement étiologique et de l'apport potassique. Il faut noter que la correction de l'acidose I.C. semble s'accompagner d'une élimination potassique encore accrue dont il faut tenir compte. Il semble que dans de tels cas une perfusion lente est souhaitable et que la correction ne peut être obtenue qu'après diffusion totale à l'intérieur des cellules (diffusion objectivée par les études au THAM marqué).

**VIII. — NOTE TECHNIQUE :
UNE METHODE
DE MESURE RAPIDE ET PRECISE
DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE**

L'utilisation du THAM étant subordonnée à une connaissance exacte et rapide d'un trouble de l'équilibre acido-basique d'une part et, d'autre part, une surveillance régulière étant nécessaire à ce point de vue, en cours de perfusion de THAM, il nous a semblé utile, sinon nécessaire, de parler d'une micro-méthode s'appliquant à ces conditions ; cette micro-méthode est redevable à ASTRUP ; il y a là un double avantage : la micro-méthode ne demande que des quantités infimes de sang, ce qui est extrêmement avantageux en cas d'examens multiples, mais encore, elle permet de se passer du prélèvement intra-veineux, ce qui est encore plus avantageux, et nous pensons surtout aux nourrissons : il faut connaître l'état parfois lamentable dans lequel nous arrive ces nourrissons, en cas de déshydratation aiguë notamment : on se trouve déjà bien heureux de trouver une veine épi-crânienne pour passer du sérum et on répugne à faire des prélèvements multiples sur de tel sujet, le plus souvent en état de collapsus.

La micro-méthode, par sa méthode de prélèvement, permet un acte particulièrement bénin et pouvant être répété autant de fois que nécessaire. A cette méthode de prélè-

vement est annexé un appareil: le Radiométer type Ame 1, donnant un faisceau de résultats précis et rapides dans leur obtention.

Il serait souhaitable, d'ailleurs, que bien des examens fondamentaux puissent être donnés par la technique de la micro-méthode (tant de prélèvement que de mesure); ceci serait utile notamment dans les pouponnières où les prélèvements classiques rencontrent parfois de sérieux écueils.

Dans le cadre de ce travail, nous avons utilisé toutes les fois que cela a été possible le radio-méter d'ASTRUP, actuellement en service dans le Laboratoire de Chirurgie Expérimentale (Professeur BÉNICHOUX); il serait évidemment souhaitable qu'un service appelé à faire de la réanimation dispose lui-même d'un tel appareil toujours sous tension, ce qui permettrait de traiter les troubles acido-basiques avec plus de rapidité et de précision encore. Nous décrirons tout d'abord les techniques de prélèvements pour ensuite faire une description générale de l'appareil et des résultats donnés ainsi que du diagramme sur lequel seront portés ces résultats.

I. — TECHNIQUE DU PRÉLÈVEMENT

Le prélèvement nécessite: de fins tubes capillaires, une pâte spéciale, des éléments métalliques, un stylet, un aimant; en somme, un petit matériel qui peut sembler à première vue bien hétéroclite.

Le lieu de prédilection pour le prélèvement est classiquement le lobule de l'oreille; mais nous avons constaté, chez le nourrisson notamment, que le talon est une zone préférable (meilleur saignement, immobilisation plus facile). Après aseptie locale, 2 à 3 petites piqûres cutanées sont effectuées avec le stylet; une goutte de sang se forme rapidement; il est d'ailleurs préférable d'étendre au préalable sur la peau une pâte siliconée, mettant à l'abri de l'air la goutte de sang en question.

On plonge dans cette goutte l'extrémité d'un tube capillaire, tube hépariné contenant environ 60 μ l; le tube se

remplit spontanément par simple capillarité : on ferme alors une des extrémités du tube avec la pâte obstructive et on introduit par l'autre extrémité la petite pièce métallique (« stirrer ») qui est d'un diamètre égal au $\frac{3}{4}$ du diamètre intérieur du tube et longue de 1,5 cm environ. Le stirrer une fois introduit, on obture l'extrémité encore libre du tube ; l'aimant entre alors en action ; il sert à faire effectuer plusieurs va et vient au stirrer qui, par ce fait, homogénéise parfaitement le sang et l'empêche de coaguler.

Le tube ainsi préparé peut être conservé pendant plusieurs heures à une température de 0 à 4° C. Il y a avantage à disposer horizontalement le tube pour éviter une sédimentation globulaire. Le sang sur lequel seront faites les mesures sera donc un *sang capillaire*.

II. — PRINCIPE DE LA MESURE

Avec l'appareil, type Ame 1, ASTRUP, il est possible de connaître :

- le pH ;
- la $p\text{CO}_2$, exprimée en mm de Hg ;
- la standard bicarbonate (S.B.) : c'est la concentration en bicarbonate du plasma qui, à une $p\text{CO}_2$ de 40 mm de Hg et à 38° C, se trouve hors des cellules avec une Hb entièrement saturée en O_2 ;
- la buffer base (B.B.) : selon la définition de HASTINGS et SINGER (1948) est la somme des cations correspondants aux anions tampons et exprimée en mEq/l ;
- la base excess (B.E.) : exprime en plus un excès d'ions basiques et, en moins, un excès d'ions acides.

L'appareil comprend, inclus dans le même bloc, un pH meter, une électrode de verre capillaire thermostatée, un système de succion et de rinçage inclus dans cette électrode, un système de chambre de saturation thermostatées avec un « trembleur », enfin, 2 bouteilles renfermant un mélange de $\text{O}_2\text{-CO}_2$, l'une à 4 % de CO_2 , l'autre à 8 % de CO_2 .

Pour déterminer le pH initial, il suffit d'effectuer les manœuvres suivantes :

1° Etalonner l'appareil avec une solution tampon de pH connu à 38° C.

2° Rincer l'électrode de verre par une aspiration d'eau et de ClNa (2 petites éprouvettes renfermant ces liquides sont annexées à l'électrode).

3° Sécher l'électrode en aspirant de l'air.

4° Prélever le sang du tube capillaire en évitant d'aspirer des bulles d'air.

5° Plonger le tube plastique terminant l'électrode de verre dans une électrode au calomel, thermostatée également à la même température; le contact suffit et on obtient instantanément le pH sanguin, visible sur le cadran allant de 6,80 à 8 et gradué en centième d'unité de pH, ce qui permet une mesure extrêmement précise.

Pour obtenir le pCO₂, la S.B., B.E. et la B.B., 2 autres tubes capillaires sont nécessaires; ce qui fait que pour la totalité des mesures 3 tubes capillaires sont donc nécessaires, soit 3 fois 60 = 180 µl de sang.

Le contenu des tubes capillaires est transvasé dans les 2 chambres d'équilibration: l'une est reliée à la bouteille contenant 4 % de CO₂, l'autre à la bouteille contenant 8 % de CO₂. L'une et l'autre de ces chambres sont entourées d'une gaine d'eau chaude thermostatée. Les bouteilles sont alors ouvertes et le mélange gazeux va barboter dans le sang, tandis que le trembleur permet une bonne homogénéisation sang-CO₂.

Au bout de 5 minutes, on arrête le système et on mesure le pH des 2 échantillons, toujours par l'intermédiaire de l'électrode de verre.

Au terme de ces mesures, on possède 3 valeurs de pH :

- un pH initial qui est le véritable pH sanguin;
- un pH de l'échantillon à 4 % de CO₂;
- un pH de l'échantillon à 8 % de CO₂.

Il suffit alors de se rapporter au diagramme (selon SIGAARD, ANDERSEN et ENGEL) où les pH sont portés en abscisse et les $p\text{CO}_2$ en ordonnée.

La $p\text{CO}_2$ correspondant à la teneur en CO_2 de chaque bouteille est déterminée selon la formule :

$$p\text{CO}_2 = \frac{B - 50}{100} \cdot \text{CO}_2 \%$$

ou B = la pression barométrique en mmHg ;

ou 50 = la correction de la pression de vapeur d'eau à 38° ;

ou $\text{CO}_2 \%$ = sensiblement 4 % pour la première bouteille, sensiblement 8 % pour la seconde bouteille.

Il suffit de mener une verticale passant par le pH correspondant qui croisera l'horizontale menée par la $p\text{CO}_2$ correspondante, pour obtenir ainsi deux points, donc une ligne droite qui croisera :

Une courbe pré-établie correspondant à la B.E. exprimée en mEq par litre.

Une deuxième courbe répondant à la B.B. en mEq.

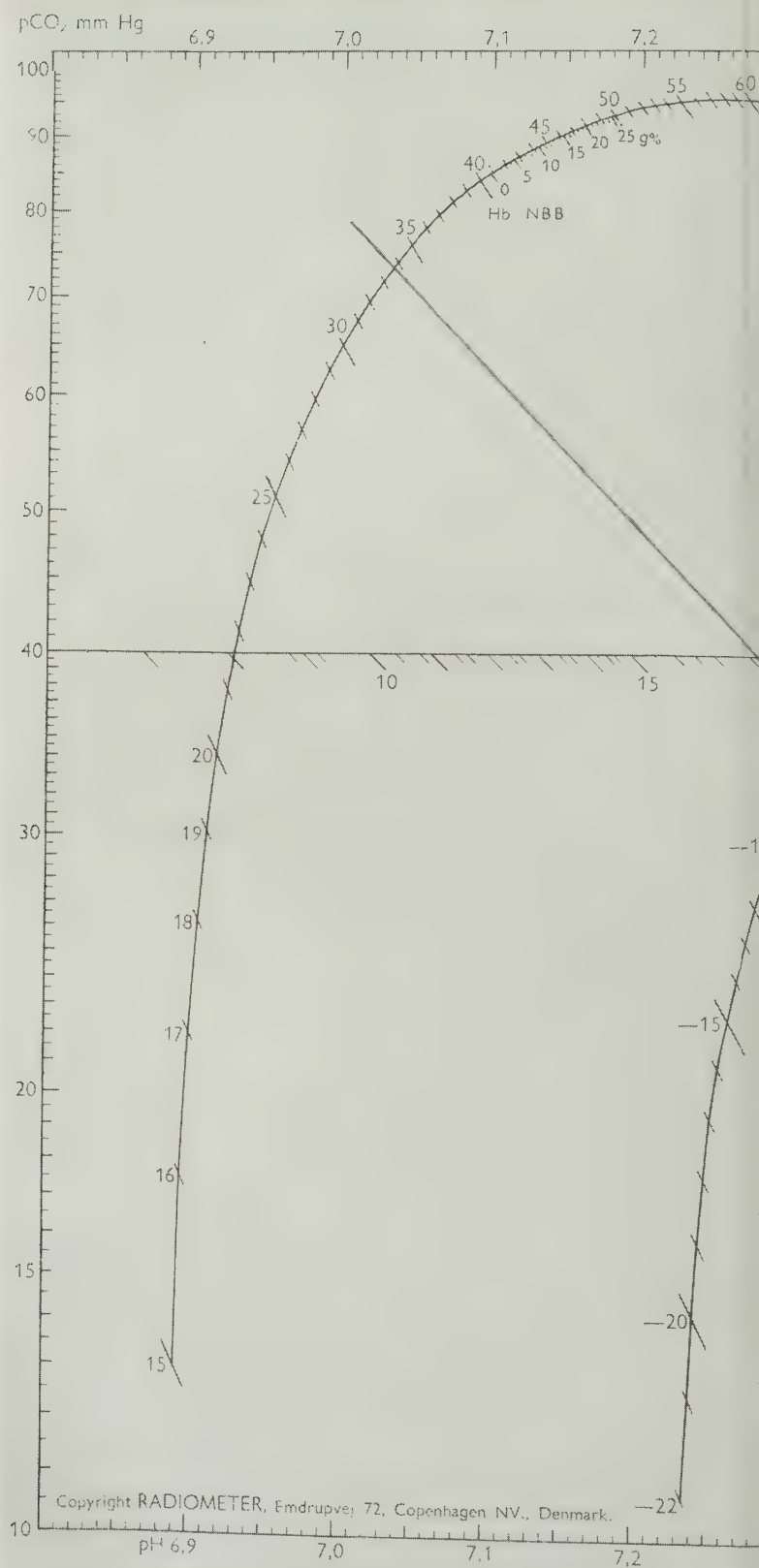
De par ses intersections, trois points seront ainsi définis, donnant respectivement l'excès en base ou en acide, la standard-bicarbonate, la buffer-base.

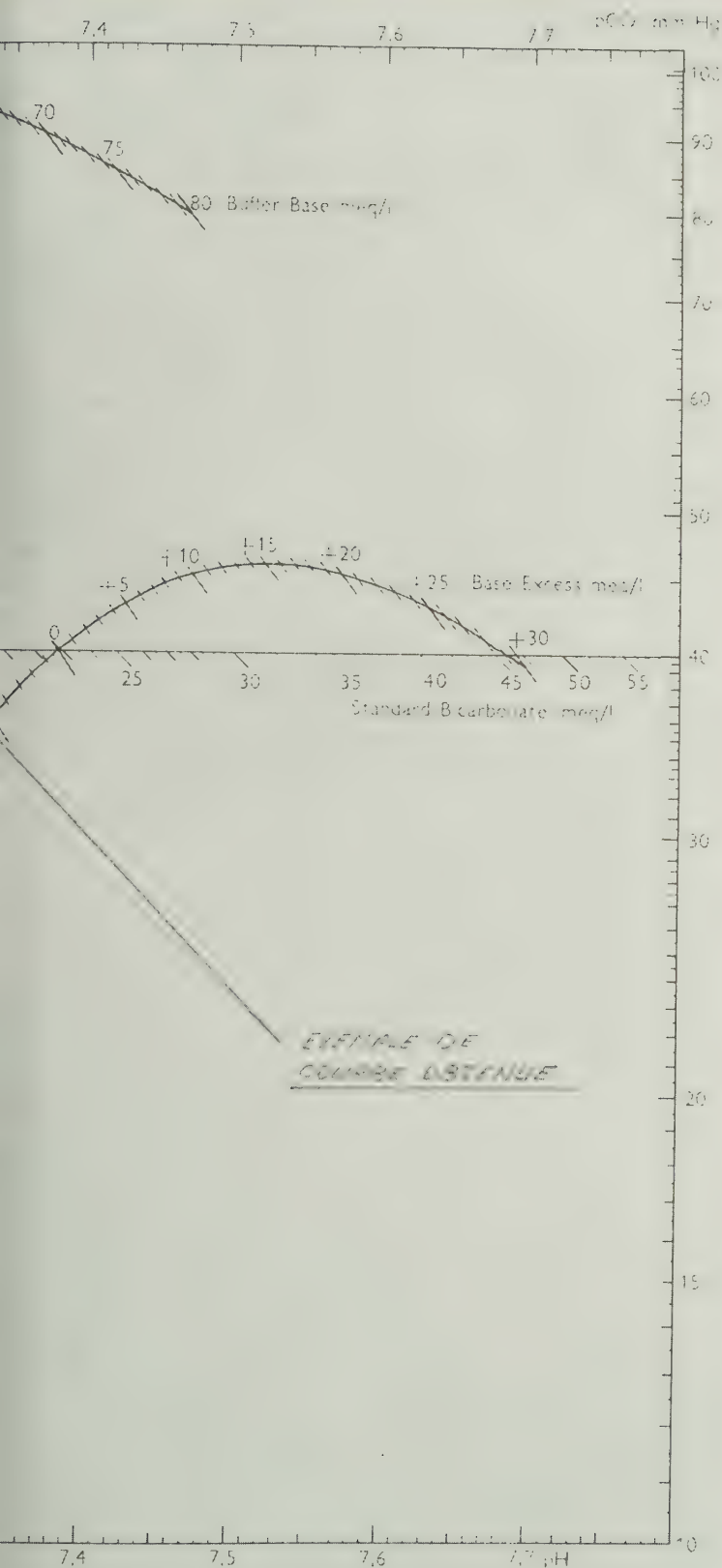
Enfin, pour connaître la $p\text{CO}_2$ correspondant au pH initial, il suffit d'élever une verticale passant par la valeur du pH initial rencontrant la droite de référence pour avoir, en ordonnée, la $p\text{CO}_2$ correspondante à ce point.

Nous joignons ci-contre un tel diagramme pour une meilleure compréhension d'ensemble.

L'ensemble de ces mesures peut être réalisé en 7 minutes au maximum, 5 mn étant réservé au mélange des deux échantillons de sang avec le CO_2 à différents pourcentages.

L'appareil est extrêmement sensible ; une précaution indispensable est de mesurer avec précision, au préalable, la teneur en CO_2 des bouteilles du mélange $\text{O}_2 + \text{CO}_2$, les





valeurs de 4 % et 8 % données n'étant qu'approximatives; un léger inconvénient est le temps imparti pour son chauffage: il faut environ 20 mn pour que le système de jaquettes chauffantes atteigne 38°.

Mis à part cela, le Radio-meter Ame 1 permet des mesures précises rapides, sur des échantillons de sang minimes; son diagramme donne enfin une idée plus juste de l'équilibre acido-basique que l'ancien schéma de DAVENPORT; ici, en effet, nous obtenons à la fois la $p\text{CO}_2$ et la quantité de bicarbonate plasmatique ainsi qu'une idée évolutive exprimée par l'excès d'acide ou de base.

La plupart des mesures faites en médecine infantile ont été effectuées selon cette méthode qui semble idéale dans ce domaine, surtout au point de vue du prélèvement.

CONCLUSION

Nous venons de parcourir les principales propriétés du THAM; nous avons pu en apprécier la diversité n'engendrant guère la monotonie. Les résultats de son application clinique sont excellents, le THAM agissant souvent de façon élégante et particulièrement efficace:

— *en Diabétologie* : Le THAM constitue un excellent moyen de rompre l'insulino-résistance produite par la fixation de l'insuline circulante sur les protéines. Cette propriété de libérer l'insuline, le fait d'être hypoglycémiant, diurétique et d'avoir un pouvoir de pénétration intra-cellulaire font utiliser le THAM dans le traitement du coma diabétique avec acidocétose.

— *en Néphrologie* : On connaît tous les incidents évolutifs qui émaillent l'évolution d'une néphrite chronique; le THAM constitue une thérapeutique adjuvante efficace lorsque se déclare une acidose « fixe ». Une action plus efficace peut être réalisée par le THAM dans les états anuriques et surtout dans la prévention de ces états au cours des crush-syndromes, des hémolyses post-transfusionnelles, des septicémies à *perfringens*, de l'électrocution.

— *en Pédiatrie* : Le THAM combattra avec succès une acidose survenant au cours d'une D.A.; il vaut mieux réserver l'emploi du THAM aux acidoses sévères (pH inférieur à 7,25); l'indication « idéale » du THAM est l'acidose hypernatrémique. Nos 23 observations prouvent, en outre, l'innocuité du produit chez le nourrisson.

— *en Toxicologie* : Par son action alcalinisante des urines, le THAM a pris place dans les thérapeutiques de

réanimation des intoxications salicylées et barbituriques. Il agit plus vite que le bicarbonate et avec moins de danger, car ne fournissant aucun apport sodé.

— *en Réanimation médico-chirurgicale* : Le THAM a trouvé une large application d'avenir dans la chirurgie cardio-vasculaire; il permet de résoudre certains problèmes que posent l'hypothermie et l'arrêt cardiaque. Son introduction extemporannée dans les flacons de sang conservé permet l'utilisation de ce sang sans aucun danger d'acidose transfusionnelle.

Enfin, ces propriétés de pénétration intra-cellulaire lui permettent, en outre, d'être utilisé dans le traitement des alcaloses métaboliques.

Cette étude a permis de mettre en évidence son absence de toxicité générale; il existe, par contre, une certaine intolérance locale due à sa causticité.

Certaines contre-indications doivent être soigneusement notées :

- éviter son emploi chez un hypotendu marqué, dans un cas de collapsus;
- éviter son emploi isolé chez un hypoglycémique, un sujet dénutri sans réserve d'hydrates de carbone;
- le contre-indiquer formellement chez un insuffisant respiratoire si on ne dispose pas d'un système de respiration assistée.

Certaines de ses actions sont encore à préciser: notamment ses rapports avec les systèmes enzymatiques. Ceci rentre dans le cadre du progrès de la médecine dans la compréhension de plus en plus avancée des phénomènes de la vie intra-cellulaire.

L'originalité du THAM est remarquable puisque au fur et à mesure d'une meilleure connaissance de nouvelles indications se dégagent.

Le THAM peut donc jouer un rôle d'avenir puisque son horizon n'est pas limité.

Bibliographie

1. ALDINGER (E.E.), DARBY (T.D.), THROWER (W.B.). — Effects of TRIS on acid-base derangements and ventricular contractile force changes elicited by periods of reduced circulating blood volume.
Fed. Proc., 1960, **19**, 102 (Abstract).
2. ALBAHARY (Cl.). — Intoxication massive par l'aspirine. Mécanisme des troubles. Indications thérapeutiques.
Concours Médical, 1957, **17**, 2027-28.
3. ALLEN (J.G.), CLARK (D.E.), THORNTON T.F. Jr.) ADAMS (W.E.). — Transfusion of massive volumes of citrated whole blood and plasma in man; clinical evidence of its safety.
Surgery, 1944, **15**, 824-831.
4. ALWALL (N.), LINDGREN (P.), LUNDERQUIST (A.). — Artificial kidney treatment of severe phenobarbital poisoning in rabbits.
Acta. med. scandinav., 1952, **143**, n° 2, 299-306.
5. ALMY (T.P.), SWIFT (K.), TOLSTOI (E.). — Treatment of diabetic acidosis and diabetic coma.
J.A.M.A., 1945, **129**, 863-868.
6. ANTONIADES (H.N.), BEIGELMAN (P.M.), PENNELL (R.B.), THORN (G.W.), ONCLEY (J.L.). — Insulin-like activity of human plasma constituents. III. Elution of insulin-like activity from cationic exchange resins.
Metabolism., 1958, **7**, 226.
7. ASTRUP (P.), SIGGARD ANDERSEN (O.), JORGENSEN (K.), ENGEL (K.). — The acid-base metabolism. A new approach.
Lancet, 1960, **14**, 1035-1039.
8. AZERAD (E.), LESTRADET (H.). — Etude sur la cétose et l'acidocétose diabétique. Eléments d'une terminologie.
Sem. Hôp. Paris, 1952, **28**, 3139-3149.
9. AZERAD (E.), LESTRADET (H.), REINBERG (A.), GATHA (J.). — L'acidose diabétique.
Actualités biol., 1955, **2**, 11-59.
10. AZERAD (E.), GHATA (J.), REINBERG (A.), LESTRADET (H.). — Les fonctions rénales chez le diabétique.
Sem. Hôp. Paris, 1956, **32**, 73-77.
11. BALAGOT (R.C.), TSUJI (H.), SADOUE (M.S.). — Use of an osmotic diuretic. THAM. in treatment of barbiturate poisoning.
Amer. J. Med. Ass., 1961, **178**, 1000-1004.
12. BEAUMONT (J.L.), WILLIE (A.), LENÈGRE (J.). — Influence de l'acide acétyl-salicylique sur l'hémostase.
B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1955, **71**, 1077-87.
13. BECKA (J.). — Veränderungen des pH Zahl des Blutes und des Mineralstoffwechsels während der Narkose.
Ibidem, 1934, **174**, 173-181.
14. BENICHOUX (R.), LACOSTE (J.), THIBAUT (G.), MARCHAL (C.). — Augmentation par le THAM de la tolérance au clampage de la veine cave inférieure sus-diaphragmatique.
Lyon Chirurgical, 1962, **58**, 569-76.

15. BENICHOUX (R.), THIBAUT (G.), MARCHAL (C.). — Correction par le THAM de l'acidose métabolique consécutive au clamping expérimental de la veine cave inférieure dans le thorax. Colloque de chirurgie expérimentale de Nancy. *Presse Méd.*, 1961, **54**, 2517-520.
16. BENICHOUX (R.), MARCHAL (S.), SAUNIER (C.), THIBAUT (G.), CARRY (C.). — L'arrêt circulatoire hypothermique sans C.E.C. avec perfusion de THAM. Colloque de Chirurgie Expérimentale de Nancy. *Presse Méd.*, 1961, **54**, 2517-520.
17. BENICHOUX (R.). — Bilan actuel des propriétés du THAM. Colloque de Chirurgie Expérimentale de Nancy. *Presse Méd.*, 1961, **54**, 2517-520.
18. BENICHOUX (R.), LACOSTE (J.), THIBAUT (G.), MARCHAL (C.), RICATTE (J.P.). — Effects of 2 amino- 2 hydroxyméthyl 1-3- propanediol on acid-base balance during temporary thoracic occlusion of the inferior vena cava in the dog. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1961, **92**, 704-710.
19. BENICHOUX (R.), MARCHAL (C.), SAUNIER (C.), THIBAUT (G.). — L'arrêt circulatoire hypothermique sans circulation extracorporelle avec perfusion de THAM. *Symposium International sur l'hypothermie profonde*. Paris, 15-16-17 juin 1961, à paraître.
20. BENICHOUX (R.), BITTARD (M.), DEBEVER (G.). — La chirurgie à cœur ouvert sous hypothermie profonde. Premiers résultats expérimentaux. *Rev. Méd. Nancy*, 1960, **85**, 802-810.
21. BENICHOUX (R.). — Position actuelle du problème de la chirurgie à cœur ouvert. Avantages de l'hypothermie profonde avec microoxygénateur. *Rev. Méd. Nancy*, 1960, **85**, 505.
22. BENICHOUX (R.), THIBAUT (G.), MARCHAL (C.). — Les acidoses chirurgicales: expérimentation d'un nouveau produit tampon: le THAM. *Presse Méd.*, 1961, **69**, 2071.
23. BENICHOUX (R.), MARCHAL (C.), THIBAUT (G.). — La correction de l'acidose per et post-opératoire par le THAM. *Revue Aggressologie*, 1961, **2**, 581-84.
24. BENICHOUX (R.), MARCHAL (C.), SAUNIER (C.), THIBAUT (G.). — L'arrêt circulatoire hypothermique sans circulation extracorporelle avec perfusion de THAM. *Ann. Ch. Th. et Card. vasc.*, 1962, **1**, n° 1.
25. BENNETT (T.E.), TARAIL (R.). — The hypoglycemic activity of 2 amino- 2 hydroxyméthyl 1-3 propanediol. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1961, **92**, 651-61.
26. BERLINER (R.-W.), KENNEDY (T.J. Jr.), ORLOFF (J.). — Relationship between acidification of the urine and potassium metabolism. *Am. J. Med.*, 1951, **11**, 274-282.
27. BERMAN (L.B.). — The renal effects of Tham in man. *The physiologist*, 1959, **2**, 10 (Abstract).
28. BERMAN (L.H.), JEGHERS (H.J.), SCHREINER (J.E.), PALLOTA (A.J.). — Hemodialysis effective or acute barbiturate poisoning. *J.A.M.A.*, 1956, **161**, 820-827.
29. BERNARD (C.). — Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et végétaux. *Baillière*, 1878, Paris.

30. BERNHEIM (M.), FRANÇOIS (R.), MOURIQUAND (C.), MISMETI (J.), RUITTON-UGLIENGO (Mme). — Indications tirées de l'acidose et de l'hypertonie plasmatique dans le traitement des toxicoses du nourrisson.
Arch. Franç. Ped., 1955, **12**, 779-790.
31. BERNHEIM (M.), FRANÇOIS (R.), LOAEC (Y.), GENEVET (L.), RUITTON-UGLIENGO (Mme). — Etude de la kaliémie au cours des états neurotoxiques du nourrisson.
Pédiatrie, 1954, **9**, 333-339.
32. BERSON (E.A.), YALOW (R.S.). — Ethanol fractionation of plasma and electrophoretic identification of insulin binding antibody.
J. Clin. Invest., 1957, **36**, 642-647.
33. BERSON (S.A.), YALOW (R.S.), BAUMAN (A.), ROTHSCHILD (A.), NEWERLY (K.). — Insulin - I_{181} metabolism in human subjects; demonstration of insulin-binding globulin in circulation of insulin treated subjects.
J. Clin. Invest., 1956, **35**, 170-190.
34. BERSON (S.A.), YALOW (R.S.). — Insulin antagonists, insulin antibodies and insulin resistance.
Am. J. Med., 1958, **25**, 155-159.
35. BERSON (S.A.), YALOW (R.S.). — Species specificity of human antibody, pork insulin serum.
J. Clin. Invest., 1959, **38**, 2017-2025.
36. BERSON (S.A.), YALOW (R.S.). — Studies with insulin-binding antibody.
Diabetes, 1957, **6**, 402-407.
37. BINET (L.), BOULTIÈRE (F.). — Action de l'anhydride carbonique sur la circulation pulmonaire.
Compte rend. Soc. de Biol., 1941, **135**, 449.
38. BLAIR (E.), COWLEY (R.A.), ATTAR (S.), ESMOND (W.G.). — Effets métaboliques de l'arrêt circulatoire à différents niveaux d'hypothermie.
Ext. Lyon Chir., 1962, **58**, 149.
39. BODO (R.C.), BLOCH (H.D.). — The effects of narcotics on diuresis.
J. Pharmacol. and Exper. Therap., 1941, **72**, 4-5.
40. BOULIN (R.), LAPRESLE. — Traitement du coma diabétique.
E.M.C., Mal. nutrition, 1959, 10519 A 30.
41. BOURGEON (R.). — Thromboses de la veine cave inférieure.
Rev. Méd. Chir. Mal. foie, 1960, **35**, 341-368.
42. BOUTELIER (Ph.), COUINAUD (C.). — Les anomalies dites primitives de la veine cave inférieure. Etude embryologique, anatomique et clinique. Suggestions thérapeutiques.
J. Chir., 1962, **83**, 199-222.
43. BREWIN (E.G.), GOULD (R.P.), NASHAT (F.S.), NEIL (E.). — An investigation of problems of acid-base equilibrium in hypothermia.
Guy's Hospital Repts., 1955, **104**, 177-214.
44. BRINKMAN (G.L.), REMP (D.G.), COATES (E.O.), PRIEST (E.M.). — The treatment of respiratory acidosis with Tham.
Amer. J. Med. Sci., 1960, **239**, 341-346.
45. BRINKMAN (G.L.). — The use of THAM to prevent hyperventilation and acidosis while breathing carbonyl-dioxide.
Amer. J. Med. Sci., 1960, **239**, 728-731.
46. BROWN (E.S.), BENNETT (T.E.), BRUNNELL (I.L.), ELAM (G.O.), EVERS (J.L.), GREENE (D.G.), JANNEY (C.D.), LOWE (H.J.), NAHAS (G.G.), TARAIL (R.). — Effects of Tham during CO_2 breathing in man: ventilation and CO_2 exchange.
The Physiologist, 1959, **2**, 3-18 (Abstract).

47. BROWN (E.S.), GREENE (D.G.), ELAM (J.O.), EVERS (J.L.), BRUNNELL (I.L.), LOWE (H.J.). — Effects of 2-amino-2-hydroxymethyl 1-3-propanediol on CO₂ elimination and production in normal man.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 508-520.
48. BURGET (G.E.), VISSCHER (M.B.). — Variations of the pH of the blood and the response of the vascular system to adrenalin.
Am. J. Physiol., 1927, **81**, 113-123.
49. BUTLER (A.M.). — Diabetic coma.
New. Engl. J. Med., 1950, **243**, 648-659.
50. CAMPBELL (G.S.), HOULE (D.B.), CRISP (N.W.), WEIL (M.H.), BROWN (E.B.). — Depressed response to intravenous sympathomimetic agents in humans during acidosis.
Diseases Chest., 1958, **33**, 18-22.
51. CATHALA (J.), AUZEY (P.), CLAVEL (B.), GRAVELEAU (D.). — Sur la théorie de l'état toxique cholériforme du jeune enfant. I. Aspects physio-pathologiques. II. Aspects étiologiques.
Presse Méd., 1953, **59**, 1185-1187; **70**, 1417-1418.
52. CHAPTAL (J.). — Anomalies électroencéphalographiques au cours des toxicoses du nourrisson.
Arch. Franç. Pédiat., 1953, **5**, 504.
53. CHEVROLLE (J.). — Etude biologique des toxicoses.
XII^e congrès des Pédiatres de langue française. Rapports.
L'Expansion scientifique française, ed. Paris.
54. CLARK (L.C.). — Discussion at Am. S. Art. Intern. Org.
Federation Meeting, 1960. Chicago, vol. VI.
55. CLARK (L.C.). — The use of amine buffers in cardiovascular Surgery.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 687-703.
56. CLARK (L.C.) Jr.). — Discussion of paper by G.G. NAHAS et al. Transfusion acidosis and its correction with Tham.
Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs., 1960, **6**, 253.
57. COLLE (E.), AYOUB (E.), RAILE (R.). — Hypertonic dehydration (hypernatremia): the role of feedings high in solutes.
Pediatrics, 1958, **22**, 5.
58. CORCORAN (A.C.), PAGE (I.H.). — Effects of hypotension due to hemorrhage and of blood transfusion on renal function in dogs.
J. Exper. Med., 1943, **78**, 205-224.
59. CORCOS (V.), VALLA (A.), CAROLI (J.), PARAF (A.), BONNEVILLE (B.). — Syndrome d'obstruction suprahépatique de la veine cave inférieure. Valeur diagnostique de la veinographie subhépatique. Contribution clinique à l'étude des mécanismes des ascites.
Rev. Méd. Chir. Mal. foie, 1960, **35**, 295-314.
60. COWLEY (R.A.), ESMOND (W.G.), BLAIR (E.), ATTAR (S.). — High flow cooling for profound hypothermia: the prevention of metabolic acidosis in clinical cardiac surgery.
Présenté au colloque de Chirurgie Expérimentale, Faculté de Médecine, Nancy, les 23-24 septembre 1961.
61. CROIZAT (P.), FAVRE-GILLY (J.), BOREL-MILHET (Mme J.), BRUEL (Mlle M.). — Hypoprothrombinémie hémorragique par le salicylate de soude (A propos de deux cas personnels).
Lyon Méd., 1951, **184**, 305-309.
62. CROME (L.). — Encephalopathy following infantile gastroenteritis.
Arch. Dis. Child., 1952, **27**, 468-472.
63. DANOWSKI (T.S.). — Diabetes mellitus.
Baltimore, Williams and Wilkins, 1957, 1 vol., 510 p.

64. DANOWSKI (T.S.). — Studies in diabetic coma and acidosis. Interrrelationships of urinary potassium, sodium and chloride (Symposium on potassium metabolism).
J. Lancet, 1953, **73**, 224-226.
65. DARBY (T.D.). — Effects of 2 amino 2 hydroxyméthyl 1-3 propanediol during shock and catecholamine administration.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 674-85.
66. DARBY (T.D.), ALDINGER (E.E.), GADSDEN (R.H.), THROWER (W.B.). — Effects of metabolic acidosis on ventricular isometric systolic tension and the response to epinephrine and levarterenol.
Circulat. Res., 1960, **8**, 1242-53.
67. DAVIDSON (J.K.), EDELMANN (E.E.). — Insulin resistance. Review of literature and report of case associated with carcinoma of pancreas.
Arch. Int. Med., 1950, **86**, 727-742.
68. DEBRAY (P.). — La déshydratation « camouflée » du nourrisson.
Sem. Hôp., 1962, 25/5, 301-302.
69. DEBRAY (P.). — Etats neurotoxiques, toxicoses ou déshydratations aiguës du nourrisson.
Le Nourrisson, 1957, **45**, 127-58.
70. DOS (S.J.), NAHAS (G.G.). — Effects of THAM on diabetic dogs.
Clin. Res., 1960, **8**, 239 (Abstract).
71. DOS (S.J.), RANDOLPH (W.A.), JACOBSON II (J.H.), NAHAS (G.G.), PAPPER (E.M.). — Effects of 2-amino-2-hydroxymethyl-1-3-propanediol on intracranial hypertension.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 640-650.
72. DOS (S.J.), NAHAS (G.G.). — The effects of acidosis on cerebrospinal fluid and its correction by THAM.
Fed. Proc., 1960, **19**, 238 (abstract).
73. DOS (S.J.), NAHAS (G.G.), PAPPER (E.M.), JACOBSON II (J.H.). — Effects of THAM mannitol and urea on intracranial hypertension of hypercapnic acidosis.
Anesthesiology, 1961, **22**, 134.
74. DUKE (H.N.). — Pulmonary vasomotor response of isolated perfused cat lungs to anoxia and hypercapnia.
Quart. J. Exper. Physiol., 1951, **36**, 75-88.
75. ELKINTON (J.R.). — The Kidney and hydrogen ion metabolism.
Mod. Probl. Paediatr., 1960, **6**, 99-123.
76. EPSTEIN (R.M.), NAHAS (G.G.), MARK (L.C.). — Circulatory changes following rapid correction of severe hypercapnic acidosis by 2-amino-2-hydroxymethyl-3-propanediol.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 500-508.
77. ERGANIAN, FORBES (G.B.). — L'intoxication chez le nourrisson et le jeune enfant par le salicylate et ses composés.
J. of Ped., 1947, **30**, 129-145.
78. ERLANSON (A.C.), BURKE (E.C.). — L'intoxication salicylée chez l'enfant.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1955, **30**, 417-422.
79. FARQUHAR (J.W.), SMITH (H.). — Clinical and biochemical changes during exchange transfusion.
Arch. Diseases Childhood, 1958, **33**, 142-59.
80. FINBERG (L.), HARRISON (H.E.). — Hyponatremia in infants. An evaluation of the clinical and biological findings accompanying this state.
Pediatrics, 1955, **16**, 1-12.
81. FISHMAN (A.P.), FRITTS (H.W. Jr.), COUNNAND (A.). — Effects of breathing carbon dioxide upon the pulmonary circulation.
Circulation, 1960, **22**, 204-205.

82. FREIER (S.), NEAL (B.W.), NISBET (H.I.), REES (G.J.), WILSON (F.).
Intoxication par le salicylate traitée par respiration à pression positive intermittente.
Brit. Med. J., 1957, **5031**, 1333-335.
83. FREY (E.). — Vergleich der narkotischen Wirkung aus Darm und aus ganzen Tier.
Archiv. für experim. Pathol. und Pharmacol., 1935, **159**, 163-171.
84. GARDNER (L.T.). — Experimental potassium depletion. Effect on carbohydrate metabolism and pH of muscle.
J. Lancet, 1953, **73**, 190-191.
85. GARDNER (L.I.), MAC LACHLAN (E.A.), BERMAN (H.). — Effect of potassium deficiency on carbon dioxide cation and phosphate content of muscle.
J. gen. Physiol., 1952, **36**, 153-159.
86. GARDNER-TALBOT (N.B.), COOK (C.D.), BERMAN (H.), URIBE (R.L.). — Effect of potassium deficiency on carbohydrate metabolism.
J. Clin. Invest., 1949, **28**, 784.
87. GENEVEY (L.). — Le métabolisme du K et ses troubles en pédiatrie.
Thèse Lyon, 1954.
88. de GENNES (L.), MOREAU (L.), REVEILLAUD (R.J.), PATTE (D.). — Intoxication barbiturique aiguë survenant chez une hypertendue. Traitement par une amine tampon non sodée (THAM). Guérison.
Soc. Méd. Hôp. Paris, 1962, 1002-1009.
89. GIBBS (F.A.), GIBBS (E.L.), LENNOX (W.G.). — Changes in human cerebral blood flow consequent on alterations in blood gases.
Amer J. Physiol., 1935, **111**, 557-563.
90. GIBSON (J.G. II), REES (S.B.), Mc MANUS (T.J.). — Replacement of blood loos during surgical procedures with blood collected in citrate phosphate dextrose solution.
New Engl. J. Med., 1960, **262**, 595-97.
91. GIOTTI (A.), MAYNERT (E.W.). — The renal clearance of barbital and the mechanism of its reabsorption.
J. Pharmacol. and Exper. Therap., 1951, **101**, 296-309.
92. GLEN (A.), EATON (J.). — Insulin antagonism.
Quart. J. Med., 1938, **31**, 271-291.
- 92 bis. GLOUER (J.L.). — Metabolic acidosis in extracorporeal circulation: its prevention and treatment with THAM.
Ann. Surg., 1962, **155**, 360-369.
93. GOLLAN (F.). — Physiology of deep. hypothermia by total body perfusion.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1959, **80**, 301.
94. GORTER (E.). — L'intoxication par le salicylate chez les enfants.
Acta Ped., 1949, **38**, 170-179.
95. GRISLAIN (J.R.). — Recherches sur le pronostic immédiat et éloigné de 165 toxicoses du nourrisson.
Le Nourrisson, 1958, **46**, 107.
96. GROS (J.F.), LEANDRI (P.). — Electrocutation.
E.M.C., 1961, **24.014 C 10**, 1-3.
97. GUEST (G.), MACKLER (B.), KNOWLES (H.). — Effects of acidosis on insulin action and on carbohydrate and mineral metabolism.
Diabetes, 1953, **1**, 276-282.
98. GUILLLOT (M.). — Contribution à l'étude des accidents alcalosiques dans le diabète sucré.
Thèse Montpellier, 1956.

99. GUTMAN (A.B.), YU (T.F.), SIROTA (J.H.). — A study by simultaneous clearance techniques of salicylate excretion in man. Effect of alkalization of the urine by bicarbonate administration; effects of probenecid.
J. Clin. Invest., 1955, **34**, 711.
100. HAMPTON (A.G.), HUNT (W.B.), M'ULLHOLAND (H.B.). — Insulin resistance.
J.A.M.A., 1956, **161**, 788.
101. HARDY (A.V.), WATT (J.). — Studies on the acute diarrheal diseases. XIV. Clinical observations.
Publ. Health Rep., 1945, **60**, 521-531.
102. HARVIE (F.H.), SINGER (R.B.). — L'intoxication par le salicylate.
Amer. J. Dis. Child., 1955, **89**, 149-158.
103. HASSELBACH (F.A.). — Die Berechnung der Wasserstoff Zahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlen säure desselben.
Bio Chem. Z., 1917, **78**, 112.
104. HELLOUIN de MENIBUS (C.). — Considérations biologiques sur les syndromes toxiques cholériformes du nourrisson.
Thèse Paris, 1953.
105. HENDERSON (L.J.). — The theory of neutrality regulation in the animal organism.
Amer. J. Physiol., 1908, **21**, 427.
106. HENZE (C.). — Zur Alkalithérapie der Veronal vergiftung.
Dtsch. Med. Wschr., 1936, **62**, 1878.
107. HOLMDAHL (M.H.), NAHAS (G.G.). — Volume of distribution of C14 Tagged 2-amino-2-hydroxymethyl-1-3-propanediol (THAM).
Fed. Proc., 1961, **20**, 75 (abstract).
108. HOLMDAHL (M.H.). — Pulmonary uptake of CO₂, acid-base metabolism and circulation during prolonged apnea.
Acta. Chir. Scand. Suppl., 1956, **212**, 1-128.
109. HONEY (G.E.), JACKSON (R.L.). — Artificial respiration and an artificial kidney for severe barbiturate poisoning.
Brit. M. J., 1959, **11**, 1134-136.
110. HORVATH (S.M.), BENDER (A.D.). — Complete occlusion of the abdominal vena cava in the dog. Studies of the splanchnic, hemodynamic and metabolic responses to vena cava occlusion.
Arch. Surg., 1961, **82**, 668-673.
111. ISRAELS (S.), RANGNO (R.), GOURLEY (B.). — Tips on tris.
Amer. J. Dis. Child., 1962, **103**, 837.
112. ISRAELS (S.). — Treatment of salicylism with THAM in children.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 593-594.
113. JEUNE (M.), CARRON (R.), BIANCO (G.), BADON (A.), FILLIAT (L.). — De l'intérêt pratique des examens biologiques pour le traitement des états toxiques du nourrisson.
Pédiatrie, 1954, **9**, 341-351.
114. JEUNE (M.), LOAEC (Y.), BETHENOD (M.). — Quatre cas d'hypokaliémie chez l'enfant.
Lyon Méd., 1953, **41**, 236-240.
115. JORDAN (E.C.), SLOCUM (H.C.), NAHAS (G.G.). — The effects of THAM on cerebrospinal fluid pressure during the acute carbonyl dioxide phase of apneic oxygenation.
Anesthesiology, 1960, **21**, 105.
116. KAPLAN (S.A.), DEL CARMEN (F.T.). — Experimental salicylate poisoning: observations on the effects of carbonic anhydrase inhibitor and bicarbonate.
Pediatrics, 1958, **21**, 762-70.

117. KAPLAN (S.A.). — TRISHydroxymethylaminomethane (THAM) a new buffer for therapeutic use.
Amer. J. Dis. Child., 1962, **103**, 1-3.
118. KERPEL-FRONIUS (E.), VARGA (F.), KUN (K.). — Cerebral anoxia in infantile dehydration.
Arch. Dis. Child., 1950, **25**, 156.
119. KINSELL (L.W.), BALCH (H.E.), MICHAELS (G.D.). — Modification of « steroid diabetes » by potassium.
Metabolism, 1953, **2**, 421-423.
120. KINSELL (L.W.). — Relationship of potassium to « steroid diabetes » in general and steroid hormone-induced insulin resistance in particular.
J. Lancet, 1953, **73**, 222-224.
121. KYDD (D.M.). — Salt and water in the treatment of diabetic acidosis.
J. Clin. Invest., 1933, **12**, 1169-1183.
122. LABADIE (P.). — L'acidose métabolique. Désordre à corriger ou simple signe biochimique?
Rev. Prat., 1961, **29**, 2996-3003.
123. LABADIE (P.). — La glycorégulation.
Rev. Prat., 1958, **8**, 851-859.
124. LABADIE (P.). — Le métabolisme du chlore et du sodium dans les états normaux et pathologiques.
Rev. Prat., 1955, **5**, 2003-2015.
125. LABADIE (P.). — Le rein et l'excrétion des ions hydrogènes. Les acidoses d'origine rénale.
Rev. Prat., 1962, **30**, 3299-3312.
126. LABADIE (P.). — Equilibre acide-base et chlore.
Rev. Prat., 1962, **6**, 639-643.
127. LABORIT (H.), LABORIT (Mme G.). — Excitabilité neuromusculaire et équilibre ionique.
Paris, Masson ed., 1955.
128. LABORIT (H.). — Intérêt majeur du glucose hypertonique en réanimation.
Presse Méd., 1958, **66**, 445-445.
129. LABORIT (H.). — Bases physiopathologiques et principes généraux de réanimation.
Paris, Masson ed., 1957.
130. LAFOURCADE (J.), GORIN (R.). — Diarrhées aiguës du nourrisson.
E.M.C., 1961, **4014**, 1-13.
131. LAPRESLE (C.), GRABAR (P.). — Mise en évidence d'une impureté antigénique dans des préparations d'insuline et d'anticorps correspondants dans le sérum des diabétiques traités par l'insuline.
Rev. Franç. Etud. Clin. et Biol., 1957, **2**, 1025.
132. LAPRESLE (C.). — Conséquences immunologiques de l'insulinothérapie.
Path. Biol., 1959, **7**, 1065-1069.
133. LARCAN (A.), HURIET (C.), STREIFF (F.), VERT (P.). — L'emploi du THAM en réanimation et en médecine interne.
Presse Méd., 1961, **54**, 2517-2520.
134. LARCAN (A.). — L'agression chez le diabétique.
Agrossologie, 1960, **1**, 116-132.
135. LARCAN (A.), HURIET (C.), VERT (P.). — Les insulino-résistances.
Presse Méd., 1960, **68**, 1659-1661.
136. LARCAN (A.), HURIET (C.), VERT (P.). — Actualités sur le diabète sucré.
Ann. Biol. Clin., 1961, **19**, 421-444, 595-623.
137. LARCAN (A.), VERT (P.). — L'acidocétose diabétique.
Ed. Flammarion, 1962.

138. LARCAN (A.), PICARD (J.M.), RENY (N.), VERT (P.). — La place du lévulose hypertonique en réanimation médico-chirurgicale.
Journées anesth. Réanim. Lyon, 1959 (communication).
139. LARCAN (A.), VERT (P.). — L'acidose et l'alcalose métabolique.
Rev. Méd. Nancy, 1959, **84**, 325-414.
140. LARCAN (A.), COXAM (B.), VERT (P.), RENY (Mme N.). — Le diabétique devant l'agression chirurgicale. Intérêt du lévulose hypertonique.
Rev. Méd. Nancy, 1959, **84**, 414-421.
141. LARCAN (A.), HURIET (C.), VERT (P.), CALAMAI (M.). — Les indications du THAM en diabétologie.
Le Diabète, à paraître.
142. LARCAN (A.), THIBAUT (G.), KRESS (G.), ALEXANDRE (P.). — Etude de l'action du THAM sur le sang conservé sur solution A.C.D.
Soc. biol. Nancy, à paraître.
143. LARCAN (A.). — Le métabolisme myocardique. Son immense domaine en clinique humaine.
Rev. Intern. des Services de Santé des Armées, 1959, n° spécial, 73-93.
144. LASSEN (N.A.). — Treatment of acute barbiturate poisoning by forced diuresis.
Lancet, 1960, **2**, 338-342.
145. LEGER (L.), SCHWAB (R.), ROY-CAMILLE (R.), BOELY (C.). — Thrombose de la veine cave inférieure au-dessus des veines rénales.
Presse Méd., 1961, **69**, 1716-1717.
146. LELONG (M.), JOSEPH (R.), RIBIERRE. — L'hypokaliémie au cours des toxicoses.
Communication au XIV^e congrès des Pédiatres de langue française. Bruxelles, 1953.
147. LERMAN (J.). — Insulino-résistance: The role of immunity in its production.
Amer. J. Med. Sc., 1944, **207**, 354-369.
148. LESTRADET (H.). — Les facteurs du coma diabétique.
Presse Méd., 1956, **64**, 255-258.
149. LESTRADET (H.). — L'intoxication par l'aspirine et son traitement.
Sem. Hôp. Paris, 1957, **33**, 3898-3900.
150. LESTRADET (H.). — Le coma diabétique. Etude physiopathologique.
Le Diabète, 1955, **3**, 123-129.
151. LEVEEN (H.H.), PASTERNAK (H.S.), LUSTRIN (I.), SHAPIRO (R.B.), BECKER (E.), HELFT (A.E.). — Hemorrhage and transfusion as the major cause of cardiac arrest.
J. Amer. Med. Assoc., 1960, **173**, 770.
152. LEVEEN (H.H.), SCHATMAN (B.), FALK (G.). — Cardiac arrest produced by massive transfusions.
Surg. Gyn. Obst., 1959, **109**, 502.
153. LEVESQUE (J.), HARDOUIN (J.P.). — Considérations sur les méthodes de réhydratation au cours des états neurotoxiques et de quelques autres états pathologiques du nourrisson.
Le Nourrisson, 1953, **41**, 45-48.
154. LEVESQUE (J.), BASTIN (R.), LAFOURCADE (J.). — Etat neurotoxique.
E.M.C., 1956, 4032.
155. LEVINE (R.), HUDDLESTUN (B.), PERSKY (H.), SOSKIN (S.). — Successful treatment of so-called « irreversible » shock by whole blood supplemented with sodium bicarbonate and glucose.
Amer. J. Physiol., 1944, **141**, 209-215.
156. LEWIS (N.), SIMMONS (D.H.). — Effects of chronic respiratory acidosis on renal acid excretion.
Fed. Proc., 1961, **20**, 412.

157. LEWIS (N.), SIMMONS (D.H.). — Renal compensation for chronic respiratory acidosis.
Clin. Res., 1961, **9**, 77.
158. LIGOU (J.C.), NAHAS (G.G.). — Comparative effects of acidosis induced by lactic acid infusion and CO₂ accumulation.
Amer. J. Physiol., 1960, **198**, 1201-6.
159. LIGOU (J.C.), LE TALLEC (Y.), BERNADET (P.), BROUE (A.), CALAZEL (P.). — Effects of 2-amino-2-hydroxymethyl 1-3-propanediol on the pulmonary hypertension of hypercapnic acidosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 617-626.
160. LIGOU (J.C.), LE TALLEC (Y.), BERNADET (P.), DUTHIL (M.), CALAZEL (P.), ENJALBERT (A.). — Hypertension pulmonaire expérimentale au cours de l'acidose hypercapnique et son traitement par le THAM.
Presse Méd., 1961, **54**, 2517-2520.
161. LIGOU (J.C.), NAHAS (G.G.). — The effects of THAM on metabolic acidosis induced by lactic acid infusion.
The Physiologist, 1959, **2**, 3-77.
162. LOUS (P.). — Plasma levels and urinary excretion of 3 barbituric acids after oral administration to man.
Acta Pharmacol. et Toxicol., 1954, **10**, 147-165.
163. LOVELESS (M.H.), CANN (J.R.). — Distribution of « blocking » antibody in human serum proteins fractionated by electrophoresis convection.
J. Immunol., 1955, **74**, 329-339.
164. LOWELL (F.C.). — Immunological studies in insulin resistance: presence of neutralizing factor in blood exhibiting some characteristics of antibody.
J. Clin. Invest., 1944, **23**, 233-240.
165. LUCHSINGER (P.C.), BERMAN (L.B.). — Carbon dioxide buffering in pulmonary disease.
Clin. Res., 1960, **8**, 255.
166. LUCHSINGER (P.C.). — The use of 2-amino 2-hydroxymethyl 1-3-propanediol in the management of respiratory acidosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 743-751.
167. LUNDBERG (N.), KJALLQUIST (A.), BIEN (C.). — Reduction of increased intracranial pressure by hyperventilation (a therapeutic aid in neurological surgery).
Acta Psychiat. (Kbh) Suppl., 1959, **139**, 1.
168. Mc FARLAND (W.N.), NORRIS (K.S.). — The control of pH by buffers in fish transport.
Calif Fish. Game., 1958, **44**, 291-310.
169. MADISON (L.L.), UNGAR (R.H.). — Comparison of the effects of insulin and orinase on peripheral glucose utilization in the dog.
Metabolism, 1958, **7**, 227-239.
170. MAHLER (H.R.). — The use of amine-buffers in studies with enzymes
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 426-439.
171. MALMEJAC (J.), NEVERRE (G.), PLANE (P.), MONTERO (M.), MALMEJAC (C.). — Etude expérimentale sur les possibilités d'interventions intracardiaques sous rythme ventriculaire ralenti en hypothermie provoquée.
Presse Méd., 1956, **64**, 2071.
172. MALONEY (P.J.), COVAL (M.). — Antigenicity of insulin diabetes induced by specific antibodies.
Bio. Chem. J., 1955, **59**, 179-185.
173. MANFREDI (F.), SIEKER (H.O.), SPOTO (A.P.), SALTZMAN (H.A.). — Severe carbone dioxide intoxication.
J. Amer. Med. Ass., 1960, **173**, 999-1003.

174. MARSH (J.B.), HAUGAARD (N.). — Effects of serum from insulin resistant cases on combination of insulin rat diaphragm.
J. Clin. Invest., 1952, **31**, 107-110.
175. MANFREDI (F.), SPOTO (A.P.), SIECKER (H.), SALTZMAN (H.A.). — Use of an organic CO₂ buffer (THAM) in the treatment of patients with severe respiratory failure and CO₂ narcosis.
Circulation, 1959, **20**, 735.
176. MARTIN (W.P.), MARTIN (H.E.), LYSTER (R.W.), STROUSE (S.). — Insulin resistance. Critical survey of the literature with report of a case.
J. Clin. Endocrinol., 1941, **1**, 387-398.
177. MARTIN, COUTEAU (Mlle J.M.), STAEFFEN. — Intoxication accidentelle par le salicylate de méthyle chez un enfant de 2 ans et demi, mort par alcalose gazeuse décompensée.
J. Méd. Bordeaux, 1957, **134**, 545-546.
178. MELEKIAN (B.). — Essai d'étude statistique de quelques problèmes posés par les déshydratations aiguës du jeune enfant.
Thèse Paris, 1961.
179. MELEKIAN (B.), LAPLANE (R.), DEBRAY (P.). — Considérations cliniques et statistiques sur les convulsions au cours des déshydratations aiguës.
Sem. Hôp. Paris, 1962, **25/5**, 290-301.
180. MICHAUD (P.), SOULIER (E.), VIARD (H.), TERMET (H.). — Deux cas de compression retro et subhépatique de la veine cave inférieure.
Lyon Chir., 1959, **55**, 739-743.
181. MICHAUD (M.J.). — Utilisation diagnostique et thérapeutique des tampons amine.
Presse Méd., 1962, **70**, 575-577.
182. MICHON (P.), LARCAN (A.), VERT (P.). — L'acidose diabétique. A propos d'une conception métabolique nouvelle. Une thérapeutique de restauration cellulaire.
Presse Méd., 1959, **67**, 969.
183. MICHON (P.), LARCAN (A.), VERT (P.). — Traitement de l'acidocétose diabétique par une méthode de restauration cellulaire (à propos de quinze observations).
Le Diabète, 1959, **7**, 131-135.
184. MICHON (P.). — Bilan des comas métaboliques.
Assises nat. Méd., 1938, **16**, 331-341.
185. MICHON (P.), LARCAN (A.), VERT (P.). — L'acidocétose diabétique.
Helv. Med. Acta., 1959.
186. MICHON (P.), LARCAN (A.), VERT (P.). — L'acidose diabétique. A propos d'une conception métabolique nouvelle, une thérapeutique de restauration cellulaire.
Presse Méd., 1959, **67**, 969-972.
187. MICHON (P.), LARCAN (A.), VERT (P.). — L'acidose diabétique: étude critique des signes cliniques biologiques et électriques.
Rev. Lyon. Méd., 1959, **8**, 1011-1024.
188. MICHON (P.), LARCAN (A.). — L'acidocétose diabétique.
Agression et réanimation en Médecine Interne, Masson Ed., 1961, 358-377.
189. MOLLARET (P.), RAPIN (M.), POCIDALO (J.J.), MONSALLIER (J.F.). — Le traitement de l'intoxication barbiturique aiguë: l'épuration par l'alcalinisation plasmatique et urinaire.
Presse Méd., 1959, **67**, 1435-1438.

190. MOLLARET (P.), RAPIN (M.), MONSALLIER (J.F.), POCIDALO (J.J.) — Etudes sur l'intoxication barbiturique aiguë. II. Action de l' alcalose urinaire sur l'élimination rénale du phénobarbital chez le chien. *Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol.*, 1959, **4**, 661-667.
191. MOLLARET (P.), POCIDALO (J.J.), RAPIN (M.), MONSALLIER (J.F.) — Premiers résultats du traitement de l'intoxication barbiturique chez l'homme par une technique strictement physiologique: l'alcalinisation. *C. R. Acad. Sc.*, 1959, **248**, 2424-2427.
192. MOLLARET (P.) — Physiologische Behandlung der Barbiturat-Komas Entgiftung durch Alkalisierung des Blutes und des Harns. *Vortrag in der Wien. Ges. Psychiatr. und Neurol.*, 1959.
193. MOLLARET (P.), BASTIN (R.), GOULON (M.), RAPIN (M.), LISSAC (J.), POCIDALO (J.J.) — Le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë. Quatre années de techniques et de résultats au Centre de Réanimation neuro-respiratoire de l'Hôpital Claude Bernard. *Rapport au XXIV^e congrès de Médecine*, Lausanne, 1959, 461-525.
194. MOLLARET (P.), MONSALLIER (J.F.), POCIDALO (J.J.) — L'élimination rénale du Phénobarbital. Etude expérimentale chez le chien. Modifications en fonction de la diurèse. *C. R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 947-951.
195. MOLLARET (P.), MONSALLIER (J.F.), POCIDALO (J.J.), RAPIN (M.) — Etude sur l'intoxication barbiturique aiguë. I. Les effets des variations de l'équilibre acido-basique sur la répartition du Phénobarbital dans l'organisme du chien néphrectomisé. *Rev. Franç. Etude Clin. et Biol.*, 1959, **4**, 575-81.
196. MOLLARET (P.), RAPIN (M.), POCIDALO (J.J.), MONSALLIER (J.J.) — Premiers résultats du traitement de l'intoxication barbiturique chez l'homme par une technique strictement physiologique: l'alcalinisation. *C. rend. Acad. Sc.*, 1959, **248**, 2424-5.
197. MOLLARET (P.), POCIDALO (J.J.), RAPIN (M.), MONSALLIER (J.F.) — Influence des modifications expérimentales de l'équilibre acide-base sur les échanges cellulaires et extra-cellulaires et sur l'élimination rénale du Phénobarbital chez le chien. *C. R. Acad. Sci.*, 1959, **249**, 2257-2259.
198. MOLLARET (P.) — L'alcalinisation dans l'intoxication barbiturique a eu des précurseurs méconnus. *Presse Méd.*, 1960, **68**, 478.
199. MONSALLIER (J.F.) — Les effets des variations de l'équilibre acido-basique sur la répartition des barbituriques dans l'organisme. Etude expérimentale chez le chien. *Thèse Paris*, 1958, Dactyl.
200. MONSALLIER (J.F.) — Le traitement de l'intoxication barbiturique aiguë. Etude expérimentale et Clinique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1959, **75**, 933-45.
201. MORSE (J.H.) — Corrélation of insulin requirements with the concentration of insulin binding antibody in two cases of insulin-resistance. *J. Clin. Endocrinol.*, 1961, **21**, 533-540.
202. MUGLER (A.), PERGE (J.P.) — Influence d'une hépatite subaiguë oedémateuse sur une insulino-résistance grave. *Strasbourg Méd.*, 1960, **2**, 83-98.
203. NABARRO (J.C.), BECK (J.C.), STOWERS (J.M.) — Fructose in the treatment of seven diabetic ketosis. *J. Lancet*, 1935, **269**, 1271-1274.
204. NGAI (S.H.), KATZ (R.L.) NAHAS (G.G.), WANG (S.C.) — Effects of 2-amino-2-hydroxyméthyl 1-3 propanediol on the central respiratory mechanisms in the cat. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1961, **92**, 632-639.

205. NAHAS (G.G.). — Influence du tamponnement du gaz carbonique sur les catécholamines du sang au cours de l'hypercapnie.
C. R. Acad. Sci. Paris, 1959, **248**, 294-297.
206. NAHAS (G.G.), DOS (S.J.). — L'influence du THAM sur le diabète pancréatique du chien.
C. R. Acad. Sci. Paris, 1960, **251**, 1145-1147.
207. NAHAS (G.G.), MANGER (W.M.), MITTELMANN (A.). — Transfusion acidosis and its correction with THAM.
Trans. Amer. Soc. Artif Intern. Organs., 1960 **6**, 247-56.
208. NAHAS (G.G.), MAC DONALD. — Effects of Norepinephrene and 5-hydroxytryptamine on the pulmonary circulation of the spinal dog.
Amer. J. Physiol., 1959, **196**, 10045.
209. NAHAS (G.G.), LIGOU (J.C.). — L'action hypoglycémiante du THAM.
C. R. Acad. Sci., 1959, **249**, 2246.
210. NAHAS (G.G.), LUMPKIN (W.L.). — The effects of THAM on the ventilation of the resting dog.
The Physiologist, 1959, **2**, 87 (Abstract).
211. NAHAS (G.G.), HOLMDAHL (M.H.). — Clinical use of THAM.
J. Amer. Med. Ass., 1961, **175**, 255-256.
212. NAHAS (G.G.), MALM (J.R.), SULLIVAN (S.F.), PAPPER (E.M.). — The use of THAM during extra corporeal circulation.
Premier Congrès Européen d'Anesthésiologie, Vienne, 1962, **169**, 1-2-3.
213. NAHAS (G.G.), JORDAN (E.C.). — Neutralization of the acute effects of hypercapnic acidosis by THAM.
Aerospace, Med., 1960, **31**, 61-68.
214. NAHAS (G.G.), STRAUSS (J.), DOS (S.J.), REVEILLAUD (R.J.). — Effets du 2-amino-2-hydroxyméthyl 1-3-propanediol, ou THAM, sur le métabolisme des glucides.
Rev. Franç. Etude Clin. et Biol. In Press.
215. NAHAS (G.G.), MITTELMAN (A.), MANGER (W.M.). — The effect of buffering A.C.D. blood with THAM on the survival of dogs transfused after massive hemorrhage.
Fed. Proc., 1960, **19**, 54 (Abstract).
216. NAHAS (G.G.), REVEILLAUD (R.J.). — Elimination du 2-amino 2-hydroxyméthyl 1-3-propanediol par le rein.
C. R. Acad. Sci. Paris, 1961, **253**, 721-723.
217. NAHAS (G.G.). — Use of an organic carbon dioxide in vitro.
Science, 1959, **129**, 782-3.
218. NAHAS (G.G.), STRAUSS (J.), DOS (S.). — Effets du THAM sur la fonction rénale.
Premier Congrès International de Néphrologie (Genève, Evian).
Excerpta Medica. International Congress Series, 1960, 124-61.
219. NAHAS (G.G.). — Transfusion Acidosis. Genesis and prevention.
Clin. Res., 1960, **8**, 321.
220. NAHAS (G.G.), STRAUSS (J.), REVEILLAUD (R.J.). — Effets du THAM sur l'intoxication salicylée aiguë.
Presse Méd., 1961, **69**, 1743-4.
221. NAHAS (G.G.), LIGOU (J.C.). — Effects of acute arteriale blood pH changes on catecholamine plasma levels, O₂ uptake and circulatory adaptations.
Surg. Forum, 1960, **10**, 111-4.
222. NAHAS (G.G.), JORDAN (E.C.), LIGOU (J.C.). — The effects of a CO₂ buffer on the hypercapnia of apneic oxygenation.
Am. J. Physiol., 1959, **197**, 1308-16.

223. NAHAS (G.G.), JORDAN (E.C.). — CO₂ elimination by the kidney during hypercapnia and administration of a buffer amine, transact.
Am. Soc. Art. Int. Org., 1959, vol. 5.
224. NAHAS (G.G.), LIGOU (J.C.). — L'étude expérimentale du tamponnement de l'acidose aiguë par le THAM.
Presse Méd., 1959, **67**, 1735-8.
225. NAHAS (G.G.), MANGER (W.M.), MITTELMAN (A.), ULTMAN (J.E.). — Etude expérimentale de l'acidose transfusionnelle.
Nouvelle Revue Franç d'Hématol., 1962, **2**, 182-194.
226. NAHAS (G.G.), LIGOU (J.C.), MEHLMAN (B.). — Effects of pH changes on O₂ uptake and plasma catecholamine levels in the dog.
Am. J. Physiol., 1960, **198**, 60-6.
227. NAHAS (G.G.). — The hypoglycemic activity of THAM.
Clin. Res., 1960, **8**, 27.
228. NAHAS (G.G.). — The effect of buffering A.C.D. blood with THAM on the survival of dogs transfused after massive hemorrhage.
Fed. Proc., 1960, **19**, 54.
229. NAKASONE (N.), WATKINS Jr. (E.), JANEWAY (C.A.), GROSS (R.E.). — Experimental studies of circulatory derangement following the massive transfusion of citrated blood.
J. Lab. Clin. Med., 1954, **43**, 184-195.
230. NOE (F.E.), SEKINO (E.), GREIFENSTEIN (E.). — Effect of buffer amine infusion on certain blood constituents in hypercarbia and hypocarbia.
Anesthesiology, 1962, **23**, 651-658.
231. O'CONNOR (T.F.). — The respiratory effects of THAM in man.
The Physiologist, 1959, **2**, 92.
232. PEIRCE (E.C.). — The correction of acidosis with tris (hydroxymethyl) aminomethane.
Arch. Surg., 1960, **80**, 693-697.
233. PEIRCE (E.C. II). — Patterns of « metabolic » and respiratory acidosis.
Trans. Am. Soc. Artificial Internal Organs, 1960, **6**, 257-265.
234. PEIRCE (E.C. II), DABBS (C.H.). — Metabolic acidosis and oxygen consumption before during and following total cardiopulmonary by pass with and without hypothermia.
Surg. Forum Am. College of Surgeons, 1960, 597-601.
235. PEIRCE (E.C. II). — Effects of 2-amino 2-hydroxyméthyl 1-3-propanediol (Tris) during cardiac bypass procedures.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 765-782.
236. PERVES (J.). — Syndrome de BYWATERS. Blast Injury.
E.M.C., 1961, **24 008 C 10**, 1-4.
237. PETERS (J.P.), KYDD (D.M.), EISENMAN (A.J.), HALD (P.M.). — The nature of diabetic acidosis.
J. Clin. Invest., 1933, **12**, 377-391.
238. PITTS (R.F.), ALEXANDER (R.S.). — The nature of the renal tubular mechanism for acidifying the urine.
Amer. J. Physiol., 1945, **144**, 239-254.
239. PLATTNER (H.C.), MACH (R.S.). — Les troubles du métabolisme du potassium, du sodium et de l'eau dans le coma diabétique.
Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950, **13**, 567-576.
240. PLAUCHU (M.), DELAHAYE (J.P.), GUILLOT (M.). — Coma diabétique avec hypokaliémie précoce et rebelle. A propos d'une observation.
Lyon Méd., 1958, **199**, 537-544.
241. PRESLAND (J.), TODD (C.). — Investigation of prolonged insulin resistance in case of diabetes mellitus.
Quart. J. Med., 1956, **25**, 275-284.

242. PROUT (T.E.), KATINGS (R.B.). — The effect of insulin-binding serum globulin on insulin requirement.
Diabetes, 1959, **8**, 425-431.
243. PLUVEN (J.), GUIOT (G.). — Le rhéotome électronique.
Presse Méd., 1955, **63**, 151.
244. PRINGUET (Mme). — Les séquelles neuropsychiques des déshydratations aiguës par gastro-entérite du nourrisson.
Le Nourrisson, 1959, **47**, 151-159.
245. RANDLE (P.J.), SMITH (G.H.). — Regulation of glucose uptake by muscle.
Biochem. J., 1958, **70**, 490-508.
246. RAPAPORT (S.). — Dimensional, osmotic, and chemical changes of erythrocytes in stored blood. I. Blood preserved in sodium citrate, neutral, and acid citrate glucose (A.C.D.) mixtures.
J. Clin. Invest., 1947, **26**, 591-615.
247. RAPAPORT (S.), DOOD (K.), CLARK (M.), SYLLM (I.). — Post acidotic state of infantile diarrhea symptoms and chemical data.
Amer. J. Dis. Child., 1947, **73**, 391-441.
248. REES (S.B.), YOUNGER (M.D.), FREEDLENDER (A.E.). — Some in vivo and in vitro observations on the effects of Tris in diabetic acidosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 755-764.
249. REVEILLAUD (R.J.). — Etude par le C14 de la répartition du THAM dans l'organisme: volume de distribution et devenir du THAM marqué.
Lyon Chir., 1952, **58**, 200-205.
250. REVEILLAUD (R.J.), NAHAS (G.G.). — Un nouvel accepteur de protons: le THAM, nouvel amine tampon.
Vie Méd., 1961, **42**, 52.
251. REYNIER (M.), LABORIT (H.). — Essai d'interprétation métabolique de l'action biologique du chlorhydrate de TRI hydroxyméthylaminométhane (THAM, CIH).
Rev. d'Agressologie, 1962, **3**, 449-458.
252. RICCI (C.), MARINELLO (E.). — Action inhibitrice du THAM sur la ribolyse des nucléotides.
Boll. Soc. Ital. Biol. spar., 1955, **31**, 483-484.
253. RICHET (G.). — L'acidose rénale.
Presse Méd., 1957, **65**, 641-644.
254. RILEY (H.D. Jr.), WORLEY (L.). — L'intoxication salicylée.
Pediatrics, 1956, **18**, 578-594.
255. ROBERTS (K.E.), RANDALL (H.T.), SANDERS (H.L.), HOOD (M.). — Effects of potassium on renal tubular reabsorption of bicarbonate.
J. Clin. Invest., 1955, **34**, 666-672.
256. ROBERTS (M.), LINN (S.). — Acute and subchronic toxicity of 2-amino 2-hydroxymethyl 1-3 propanediol.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 724-734.
257. ROBIN (E.D.), BROMBERG (P.A.), FORKNER (C.E. Jr.). — Diffusion characteristics of ammonia gas with special reference to intracellular acid-base relations.
J. Clin. Invest., 1959, **38**, 1035.
258. ROBIN (E.D.), BROMBERG (P.A.). — Claude Bernard's milieu interieur extended; intracellular acid-base relationships.
Amer J. Med., 1959, **27**, 689.
259. ROOT (W.S.), ALLISON (I.B.), COLE (W.H.), HOLMES (I.H.), WALCOOT (W.W.), GREGERSEN (M.I.). — Disturbances in chemistry and in acid-base balance of blood of dogs in hemorrhagia and traumatic shock.
Amer. J. Physiol., 1957, **190**, 310.

260. ROTHSTEIN (A.). — Amine buffer and yeast.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 470-478.
261. SALZER (H.), FISCHER (R.). — Beförderung des Veronalausscheidung durch Alkali.
Ibidem, 1936, **182**, 170-177.
262. SALZER (H.), FISCHER (R.). — Versuche zur Behandlung der Veronal vergiftung.
Wiener, Klin. Wschr., 1936, **49**, 420-430.
263. SALZER (H.), FISCHER (R.). — Ueber die Toxizität von Pyramidon-Veronal Gemischen.
Ibidem, 1935, **179**, 334-340.
264. SAMIY (A.H.), OKEN (D.E.), REES (S.B.), ROBIN (E.D.), MERRIL (J.P.). — Effect of 2-amino 2-hydroxymethyl 1-3-propanediol on electrolyte excretion.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 570-78.
265. SAMIY (A.H.), REES (S.B.), YOUNGER (M.D.), FREEDLENDER (A.E.), ROOT (H.J.). — The use of Tris buffer in the management of diabetic acidosis. IV^e congrès de la Fédération Internationale du Diabète.
Genève, Proceedings, 111, 1961.
266. SAMIY (A.H.), RAMSAY (A.G.), REES (S.B.), MERRIL (J.P.). — The use of THAM in the management of renal acidosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 802-812.
267. SAMIY (A.H.). — The renal effects of Tris buffer in the dogs.
Clin. Res., 1960, **8**, 233.
268. SCHAEFER (K.E.). — Blood pH and CO₂ homeostasis in chronic respiratory acidosis related to the use of amine and other buffers.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 401-414.
269. SEVERINGHAUS (J.W.). — Variations in serum carbonic acid, pK and pH and temperature.
J. Appl. Physiol., 1956, **9**, 197-200.
270. SIERRA (M.A.), KEYES (M.H.), WILLIAMS (R.M.), BECKER (D.J.), SILVERLATT (C.W.), GARDNER (W.R.), WASSERMAN (F.). — The effect of 2-amino-hydroxymethyl 1-3-propanediol (THAM) in experimental quinidine intoxication.
Amer. J. of Cardiol., 1962, **10/4**, 562-569.
271. SIGAARD ANDERSEN (O.), ENGEL (K.), JORGENSEN (K.), ASTRUP (P.). — A micromethod for determination of pH, carbone dioxide tension, base excess and standart bicarbonate in capillary blood.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1960, **12**, 172-176.
272. SINGER (R.B.), HASTING (A.B.). — An improved clinical method for the disturbances of the acid-base of human blood.
Medicine, 1948, **27**, 223.
273. SKINNER (A.L.), MOLL (F.C.). — Hyponatremia accompaying infant diarrhea.
A.M.A.J. Dis. Child., 1956, **92**, 562.
274. SMOLO (L.S.). — Lack of response to insulin. Report of a patient treated with 5000 units per 24 hours.
South. M. J., 1947, **40**, 333-340.
275. SPINK (W.W.), BRAUDE (A.I.), CASTANEDA (M.R.), GOYTIA (R.S.). — Aureomycin therapy in human brucellosis is due to brucella melitensis.
J. Am. Med. Assoc., 1948, **138**, 1145-1148.
276. STAUB (H.). — Kohlenhydratstoffwechsel, Insulin und Diabetes.
Stuttgart, G. Thieme verlag, 1956.
277. STRAUSS (J.), NAHAS (G.G.). — Use of amine buffer (THAM) in treatment of acute salicylate intoxication.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, **105**, 348-51.

278. SWIM (H.E.), PARKER (R.F.). — Non bicarbonate buffers in cell culture media.
Science, 1955, **122**, 466-467.
279. TARAIL (R.), BENNETT (T.E.). — Hypoglycemic activity of Tris buffer in man and dog.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1959, **102**, 208-209.
280. TARAIL (R.). — Effects of during CO₂ breathing in man metabolic and toxic effects.
The Physiologist, 1959, **2**, 114.
281. TARAIL (R.), ELKINTON (J.R.). — Potassium deficiency and the role of the kidney in its production.
J. Clin. Invest., 1949, **28**, 99-113.
282. TANAKA (T.), PATON (B.C.), SWAN (H.). — The effects of Tromethamine (Tris) on Myocardial activity and metabolism.
Surg. Forum, 1961, **12**, 211-212.
283. THROWER (W.B.), DARBY (T.D.), ALDINGER (E.E.). — Studies on the relationship between sympatho-adrenal function, acid-base derangements and ventricular contractile force.
Surg. Forum, 1960, **10**, 535.
284. THROWER (W.B.), DARBY (T.D.), ALDINGER (E.E.). — Acid-base derangements and myocardial contractility.
A.M.A. Arch. Surg., 1961, **82**, 56-65.
285. THROWER (W.B.). — Utilisation du THAM lors de l'arrêt cardiaque irréversible. Colloque de Chirurgie Expérimentale de Nancy).
Presse Méd., 1961, **54**, 2517-2520.
286. VAN SLYKE (D.D.), SENDROY (J.J.), LIU (N.). — Manometric determination of CO₂ tension and pH in blood.
J. Biol. Chem., 1932, **95**, 547.
287. VERT (P.). — L'acidocétose diabétique: considérations physiopathologiques et thérapeutiques à propos de vingt observations.
Thèse Nancy, 1960, 260 p.
288. VICK (J.A.), HINSHAW (L.B.), SPINK (W.W.). — Effects of 2-amino 2-hydroxymethyl 1-3-propanediol on systemic vascular resistance and reactivity during endotoxin shock.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, **92**, 662-671.
289. VOLL (8.), KLOSTER (J.). — Insulin resistance.
Acta. Med. Scandinav., 1957, **147**, 223-232.
290. WAYBURN (E.). — Complete insuline resistance in diabetes.
Amer. J.M. Sc., 1935, **190**, 157.
291. WADDELL (W.J.), BUTLER (T.C.). — The distribution and excretion of phenobarbital.
J. Clin. Invest., 1957, **56**, 1217-1226.
292. WADDELL (W.J.), BUTLER (T.C.). — Calculation of intracellular pH from the distribution of 5-5-dimethyl 2-4-oxazolidinedione (D.M.O.). Application to skeletal muscle of the dog.
J. Clin. Invest., 1959, **38**, 720-9.
293. WEIL (M.H.), Mc LEAN (L.D.), VISSCHER (M.B.), SPINK (W.W.). — Studies on the circulatory changes in the dog produced by endotoxin from Gram-negative micro-organisms.
J. Clin. Invest., 1956, **35**, 1191-98.
294. WEIL (M.H.), SPINK (W.W.). — The shock syndrome associated with bacteremia due to Gram-negative bacilli.
A.M.A. Arch. Intern. Med., 1958, **101**, 184-93.
295. WEIL (W.B.), WALLACE (W.M.). — Hypertonic dehydration in infancy.
Pediatrics, 1956, **17**, 171-181.

296. WEINER (I.M.), WASHINGTON (J.A.), MUDGE (G.H.). — Studies on the renal excretion of salicylate in the dog.
John Hopkins Hosp. Bull., 1959, **105**, 284.
297. WESTCOTT (R.N.), FOWLER (N.O.), SCOTT (R.C.), HAVENSTEIN (V.D.), Mc GUIRE (J.). — Anoxia and human pulmonary vascular resistance.
J. Clin. Invest., 1951, **30**, 957-70.
298. WEXLER (I.B.), PINCUS (J.B.), NATELSON (S.), LUGOVY (J.K.). — The fate of citrate in erythroblastotic infants treated with exchange transfusion. III.
J. Clin. Invest., 1949, **28**, 474-481.
-

Vu:

Nancy, le 18 Janvier 1963.

Le Président de Thèse,

Professeur N. NEIMANN.

VU ET APPROUVÉ:

Nancy, le 19 Janvier 1963.

Le Doyen,

BEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Nancy, le 21 Janvier 1963.

*Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,*

IMBS.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I. — ETUDE EXPÉRIMENTALE DU THAM	3
A) <i>Historique</i>	7
B) <i>Propriétés physico-chimiques</i>	11
C) <i>Toxicité du THAM</i>	16
D) <i>Pharmacologie: Effets physiologiques et physiopathologiques du THAM</i>	21
I Effets du THAM sur équilibre acido-basique	21
II Effets du THAM sur la fonction rénale	29
III Effets du THAM sur la balance électrolytique	34
IV Effets du THAM sur la ventilation	36
V Effets du THAM sur la glycémie	39
VI Action sympathosurrénalienne du THAM	45
VII Effets du THAM sur la pression du L.C.R.	49
VIII THAM et systèmes enzymatiques	50
IX Posologie	52
Conclusions générales	53

APPLICATIONS CLINIQUES DU THAM

CHAPITRE II. — LE THAM EN DIABÉTOLOGIE	55
A) <i>THAM et insulino-résistance</i>	59
Rappel physiopathologique	59
L'insulino-résistance	60
Traitement de l'insulino-résistance	65
B) <i>THAM et acidocétose diabétique</i>	73
Introduction	73
Acidocétose diabétique	74
Thérapeutique de l'acidocétose diabétique	82
Conclusions	95
Résumé	96

	PAGES
CHAPITRE III. — LE THAM EN NÉPHROLOGIE	97
A) <i>Les acidoses rénales et le THAM</i>	101
1° Physiopathologie	101
2° Biochimie des acidoses rénales dans leur ensemble. ..	106
3° Incidences biologiques et cliniques	107
4° Etude clinique	109
B) <i>Prévention des anuries « accidentelles »</i>	132
 CHAPITRE IV. — LE THAM EN PÉDIATRIE	 135
I <i>Introduction</i>	139
II <i>Etude clinique des D.A. du nourrisson</i>	140
Phase d'installation	140
Phase d'état	142
Complications	144
III <i>Etude biologique</i>	146
Perturbations hydroélectrolytiques	147
Mouvement des électrolytes	149
Modifications de l'équilibre acido-basique	153
IV <i>Traitement des états de D.A. et la place du THAM dans ce traitement</i>	155
Traitement classique	155
Une autre conception	157
Lutte contre l'Acidose	157
Place du THAM	158
Conséquences de l'emploi du THAM	159
V <i>Applications cliniques</i>	161
VI <i>Conclusions générales</i>	185
 CHAPITRE V. — THAM ET INTOXICATIONS	 187
INTRODUCTION	191
A) <i>Intoxication salicylée et THAM</i>	192
Circonstances de l'intoxication	192
Etude expérimentale et mécanisme d'action du THAM ..	193
Etude clinique	195
Possibilités thérapeutiques	198
Les cas de la littérature	199
Nos propres cas	200
Conclusion	205

	PAGES
B) <i>Intoxication barbiturique et THAM</i>	205
Ressources thérapeutiques	205
Conceptions actuelles	207
La méthode d'alcalinisation	208
Introduction du THAM dans la thérapeutique de l'intoxi- cation	211
Les Observations de la littérature	212
Nos observations	217
Conclusion	221
C) <i>Autres intoxications</i>	222
CHAPITRE VI. — LE THAM EN RÉANIMATION MÉDICO-CHIRURGICALE; APPLICATIONS DIVERSES	225
I <i>Introduction</i>	229
II <i>Le THAM et la chirurgie cardio-vasculaire</i>	230
III <i>THAM et acidose transfusionnelle. Problèmes de la conser- vation du sang</i>	251
IV <i>Problème des substances utilisées en perfusions I.V.; l'uti- lité du THAM</i>	262
V <i>THAM et choc endotoxinique</i>	264
VI <i>THAM et insuffisance respiratoire</i>	266
VII <i>THAM et alcalose métabolique</i>	268
VIII <i>Note technique: Une méthode de mesure rapide et précise de l'équilibre acido-basique</i>	272
CHAPITRE VII. — CONCLUSION	278
BIBLIOGRAPHIE	280

Imprimerie Georges Thomas - Nancy.

Dépôt légal I-1963 - N° 605

